

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

203

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel LAUDRAIN

Né le 22 Mai 1931, à Paris-13^e

Présentée et soutenue publiquement le

196

INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE ET ANGINE DE POITRINE

**Essai d'interprétation des effets thérapeutiques
à la lumière de notre connaissance actuelle
de trois de ces produits**

Président : Mme JEANNE LÉVY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LAUDRAIN

Prénom : MICHEL

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LAUDRAIN (MICHEL) —
Inhibiteurs de la mono-amine-
oxydase et angine de poitrine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

LAUDRAIN (MICHEL) —
Inhibiteurs de la mono-amine-
oxydase et angine de poitrine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

LAUDRAIN (MICHEL) —
Inhibiteurs de la mono-amine-
oxydase et angine de poitrine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

LAUDRAIN (MICHEL) —
Inhibiteurs de la mono-amine-
oxydase et angine de poitrine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel LAUDRAIN

Né le 22 Mai 1931, à Paris-13^e

Présentée et soutenue publiquement le

196

INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE ET ANGINE DE POITRINE

**Essai d'interprétation des effets thérapeutiques
à la lumière de notre connaissance actuelle
de trois de ces produits**

Président : Mme JEANNE LÉVY, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOLIQUE (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	N...
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N...
Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)



Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
} Baudelocque	MERGER (R.)
} Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	DE SÈZE (S.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» (Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» (Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Prof. à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.)	Anatomie	{ BUSSER (F.)
	{ COUINAUD (C.)	pathologique . . .	{ GOUYGOU (Ch.)
	{ OLIVIER (G.)		{ ORCEL (L.)
Anatomie	{ GAUTHIER-VILLARS		{ PAILLAS (J.)
pathologique . . .	{ Mlle P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie .	{ VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie . . .	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports . .	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	
Pédiatrie- Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Ptisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	{ GRASSET (J.)
		obstétricale . .	{ MAYER (M.)
			{ RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . .	{ ABOULKER (P.)	Clinique	
	{ AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>	ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.)
	{ HUGUIER (J.)		{ OFFRET (G.)
	{ OLIVIER (C.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	{ PADOVANI (P.)	Clin. pédiatrique	
	{ POILLEUX (F.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ ROUX (M.)	Clinique	
	{ VERNE (J.-M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	{ DOMART (A.)	Clinique	
	{ PERRAULT (M.)	urologique . . .	KUSS (R.)
	{ RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.),
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	{ QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553823_0055

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MADAMÉ LE PROFESSEUR JEANNE LÉVY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse et de m'aider de
ses conseils.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUQUIN

Mon Maître en Cardiologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BLAU

Qui m'a permis de réunir la documentation nécessaire à la rédaction de cette thèse.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

INTRODUCTION

Toute une série de corps appartenant à la série des hydrazides et se réclamant de leur action inhibitrice sur la *mono-amine-oxydase* (M.A.O.) viennent de faire leur apparition en thérapeutique.

Deux de ceux-ci, l'iproniazide (1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazine = Marsilid Hofmann-Laroche) et le Nialamide (1-isonicotinyl 2-benzyl-carbamyl-éthyl hydrazine = Niamide Pfizer) sont actuellement commercialisés en France, mais de nombreux autres sont à l'étude tels :

- l'Isocarboxazide (1-benzyl 2-(5-méthyl 3-isoxazolyl-carbonyl) hydrazine = Marplan Hofmann-Laroche) ;
- le Ro 4-1634 (1-Benzyl 2-Triméthyl-acétyl Hydrazine = Tersavid Hofmann-Laroche) ;
- la Phénelzine (Phényl-éthyl-hydrazine = Nardil Warner-Chilcott) ;
- le JB 516 (Phényl-Isopropyl-Hydrazine = Catron Lakeside).

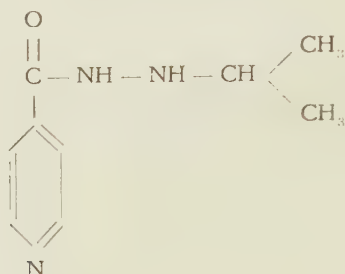
Certains d'entre eux sont d'ailleurs déjà commercialisés à l'étranger.

Ces corps revendent deux sphères d'activité :

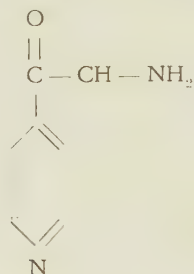
- d'une part le domaine psychiatrique où ils se sont avérés un excellent traitement des états dépressifs ;
- d'autre part le domaine cardiologique où ils semblent doués d'une activité remarquable sur l'élément douleur de l'angine de poitrine.

Une tendance assez générale consiste à s'efforcer de rattacher leurs effets thérapeutiques et pharmacologiques à l'*inhibition de la mono-amine-oxydase* (I.M.A.O.), cela tient à deux facteurs :

1° A la parenté du chef de file de cette série
l'iproniazide (1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazine)



avec l'Isoniazide (Isonicotinyl-Hydrazine)



l'action I.M.A.O. de l'Iproniazide semblant le seul trait le différenciant nettement biologiquement de l'isoniazide et le seul facteur susceptible d'expliquer une différence entre les effets pharmacologiques et cliniques des deux corps.

2° A la chronologie des découvertes successives qui amenèrent à l'exploitation thérapeutique des *inhibiteurs de la mono-amine-oxydase* (I.M.A.O.).

Dans cette thèse, nous comptons nous efforcer de rassembler et de discuter le maximum d'éléments tant cliniques que pharmacologiques susceptibles d'éclairer le mécanisme de l'action antalgique des I.M.A.O. dans l'angine de poitrine.

CHAPITRE I

AVENEMENT THERAPEUTIQUE DES INHIBITEURS DE LA M. A. O. (I. M. A. O.) HISTORIQUE

I. — MONO-AMINE-OXYDASE

La mono-amine-oxydase préside à la désamination oxydative d'un certain nombre d'amines biogènes (Adrénaline, Noradrénaline, Dopamine, Sérotonine, Tryptamine, Tyramine) dont l'importance physiologique n'est plus à démontrer mais dont l'immense champ d'activité est loin d'être totalement inventorié.

Elle a été découverte en 1928 par Mary Hare BERNHEIM [8] qui la décrivit alors sous le nom de Tyramine-Oxydase en tant qu'enzyme hépatique responsable de la désamination oxydative de la Tyramine.

Il s'avéra par la suite que cette amine-oxydase existait dans de nombreux autres tissus, le tissu cérébral en particulier, et qu'elle revendiquait comme substrats beaucoup d'autres mono-amines d'où le nom de M.A.O. qui a finalement été adopté pour la désigner.

En 1937, BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMAN [12] démontrèrent qu'elle intervenait dans la dégradation de l'Adrénaline.

En 1952, BLASCHKO [13], dans un article intitulé « Amine Oxydase and Amine Metabolism », passa en revue la littérature publiée à cette date concernant ses activités enzymatiques, sa distribution dans l'organisme et ses fonctions physiologiques connues ou hypothétiques.

II. — DECOUVERTE DE L'IPRONIAZIDE

Le chef de file des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase, l'iproniazide, fut synthétisé en 1951 par Fox. Au départ son histoire se confond avec celle de l'Isoniazide.

A la suite de toute une série de travaux sur l'activité antituberculeuse des dérivés des acides nicotiniques et isonicotiniques (CHORINE 1945 [33], HUANT 1945 [62], DOMAGK 1946 [41], GRUNBERG et LEIVANT 1951 [58], LEVADINI, GIRARD, VAISMAN et RAY 1951 [70]), FOX, cherchant à synthétiser un antituberculeux actif dérivé de l'acide isonicotinique [48], se servit comme composé intermédiaire pour ses travaux de synthèse de l'isonicotinyl-hydrazine, connu en tant que composé chimique depuis 1912, date de sa synthèse par MAYER et NALLY [74]. Parmi les composés qui furent synthétisés par FOX, puis testés, parallèlement à l'Isoniazide, du point de vue de leur action sur le bacille de Koch, figurait l'Iproniazide.

Lors de l'expérimentation animale pratiquée chez la souris par GRUNBERT et SCHNITZER [59], Isoniazide et Iproniazide firent preuve d'une surprenante activité vis-à-vis de l'infection tuberculeuse et furent retenus pour une étude plus étendue.

L'expérimentation clinique initiale fut conduite par ROBITZEK, SELIKOFF et ORNSTEIN au Sea View Hospital; dès leur première publication [91], ces auteurs confirmèrent la remarquable action antituberculeuse des deux produits, mais signalèrent simultanément l'excitation psychomotrice indésirable qui accompagnait l'administration d'Iproniazide.

Cette constatation fit abandonner le produit comme antituberculeux et donner la préférence à l'Isoniazide qui a fait depuis la carrière que l'on connaît.

III. — DECOUVERTE DE L'ACTION INHIBITRICE DE L'IPRONIAZIDE VIS-A-VIS DE LA M.A.O.

La découverte de cette action remonte à 1952.

A cette époque ZELLER et ses collaborateurs, étudiant les effets sur divers systèmes enzymatiques de l'Isoniazide et de l'Iproniazide, constatèrent une différence considérable de leurs actions sur la Monoamine-oxydase :

— alors que l'Iproniazide bloquait quasi totalement l'action de cet enzyme,

— l'Isoniazide ne le modifiait pour ainsi dire pas [108] malgré sa proche parenté chimique ;

— l'Iproniazide se révélait ainsi le premier inhibiteur connu de la M.A.O.

A cette époque, toutefois, on ne pensa pas à rattacher la différence des actions de l'Isoniazide et de l'Iproniazide sur le psychisme à l'ac-

tion I.M.A.O. de ce dernier, pas plus qu'on n'entrevit la carrière psychiatrique qui pouvait découler de l'action psychotonique de l'Iproniazide : l'expérimentation clinique de ce produit fut pratiquement abandonnée.

IV. — SEMI-OUBLI DE L'IPRONIAZIDE (1952-1957)

L'Iproniazide devint donc rapidement le parent pauvre de l'Isoniazide.

Il trouva grâce cependant auprès de quelques cliniciens, en raison justement de son action sur le psychisme, mais ce ne furent là que des francs-tireurs isolés.

Un des premiers expérimentateurs, David BOSWORTH [16, 17, 18, 19] continua de l'utiliser et établit clairement en 1955 que son action psychotonique, loin d'être toujours un effet secondaire indésirable, pouvait au contraire être utilisé à des fins thérapeutiques et qu'il était indéniablement bénéfique chez les malades déprimés et les convalescents.

Mais trois groupes de cliniciens surtout empêchèrent que l'Iproniazide ne sombre dans un oubli total :

- NATHAN, KLINE, LOOMER et SAUNDERS, du Rockland State Hospital ;
- CRANE, du Montefiore Hospital ;
- SCHERBEL, CHUCHTER et HARRISSON, de l'Hôpital de Cleveland.

Ces cliniciens, tout à fait indépendamment et presque simultanément, étudièrent les effets de l'iproniazide sur la dépression mentale, et, en 1957, l'Iproniazide suscita brusquement un regain d'intérêt quand, à l'occasion de la réunion à Syracuse de la Société Américaine de Psychiatrie, ces trois équipes se trouvèrent réunies et purent confronter leurs vues.

KLINE rapporta les résultats du traitement d'un certain nombre de dépressions d'involution par l'Iproniazide : il avait obtenu avec ce produit des améliorations cliniques chez des malades dont aucune autre thérapeutique n'avait pu modifier l'état psychique.

CRANE communiqua ses résultats du traitement par l'Iproniazide d'états dépressifs chez des tuberculeux.

Et SCHERBEL, dans la discussion qui suivit, insista sur l'importance qu'il y avait à disposer d'un produit actif sur les états dépressifs, si fréquents chez les malades chroniques dont ils limitent les possibilités de guérison. Pour sa part il s'était trouvé fort bien de l'utilisation de

l'Iproniazide en tant que médicament psychotonique et antidépresseur chez des rhumatisants chroniques déprimés.

A la suite de cette réunion, l'Iproniazide fut expérimenté plus largement dans le traitement des dépressions mentales.

V. — RATTACHEMENT DE L'ACTION PSYCHOTONIQUE DU MARSILID A SON ACTION I.M.A.O.

Simultanément aux travaux cliniques sus-cités, des découvertes biologiques vinrent mettre l'accent sur l'importance de la M.A.O. dans le fonctionnement cérébral et suggérer une explication de l'action psychotonique de l'Iproniazide fondée sur son action inhibitrice vis-à-vis de cet enzyme.

Il fut d'abord établi que la mono-amine-oxydase intervenait dans la dégradation de la sérotonine (5-hydroxytryptamine) en son produit d'excrétion, l'acide 5-hydroxy-indol-acétique [99].

D'un autre côté BRODIE, PLETSCHER et SHORE [20] montrèrent qu'un psychosédatif, la Réserpine, entraînait une diminution du taux de la sérotonine cérébrale, tandis que UNDERFRIEND et ses collaborateurs [15, 101, 102], étudiant le métabolisme de la sérotonine au National Heart Institute, constataient que l'Iproniazide, produit psychotonique, provoquait au contraire une rapide et importante élévation de ce taux, vraisemblablement parce que son action inhibitrice sur la M.A.O. s'opposait à la destruction de la sérotonine. Enfin PLETSCHER et BESENDORF [9] révélèrent qu'administré avant la réserpine, l'Iproniazide s'opposait à la baisse de la sérotonine cérébrale et supprimait ou réduisait considérablement l'action sédatrice de la réserpine.

Ces constatations éclairaient d'un jour nouveau la compréhension de la biochimie cérébrale : il semblait permis de rattacher l'action psychotonique de l'Iproniazide à son action inhibitrice sur la M.A.O.

Cette découverte accrut brusquement et considérablement l'intérêt que pharmacologues et thérapeutes portaient au produit, et l'inhibition de la mono-amine-oxydase devint à la mode.

VI. — DECOUVERTE DE L'ACTION ANTALGIQUE DE L'IPRONIAZIDE DANS L'ANGINE DE POITRINE

La physionomie thérapeutique de l'Iproniazide se compléta inopinément quand CÉSARMAN [29], en 1957, découvrit fortuitement son

action antalgique dans l'angine de poitrine, observation que de nombreux travaux cliniques vinrent rapidement confirmer.

Cela porta à son comble l'intérêt porté au produit.

VII. — AUTRES I.M.A.O.

L'attention des chercheurs étant attirée sur l'inhibition de la M.A.O., les chimistes de diverses firmes pharmaceutiques [10, 32, 113] synthétisèrent, en s'inspirant de la formule de l'Iproniazide, de nouveaux inhibiteurs de cet enzyme dont certains furent expérimentés cliniquement avec des fortunes diverses.

Tous semblent cependant exercer plus ou moins une action psychotonique et un effet antalgique dans l'angine de poitrine.

Or, dans ce dernier domaine, l'inhibition de la M.A.O. ne fournit pas une explication satisfaisante des effets thérapeutiques.

C'est à cet aspect de la question que nous allons nous limiter maintenant, en nous efforçant de dégager parmi les éléments pharmacologiques dont nous avons pu prendre connaissance lesquels sont susceptibles de nous aider à comprendre l'action clinique des I.M.A.O. en cardiologie.

Nous limiterons notre tour d'horizon à trois produits :

- l'Iproniazide (ou Marsilid) ;
 - l'Isocarboxazide (ou Marplan) ;
 - le Ro 4-1634 (ou Tersavid).
-

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE DES EFFETS THERAPEUTIQUES DE L'IPRONIAZIDE (Marsilid), DE L'ISOCARBOXAZIDE (Marplan) ET DU RO 4 - 16 34 (Tersavid) DANS L'ANGINE DE POITRINE

A. — ETUDE CLINIQUE DE L'IPRONIAZIDE

C'est donc CÉSARMAN qui, le premier, constata fortuitement que l'administration de Marsilid à des malades souffrant d'angine de poitrine entraînait la disparition des douleurs angineuses, avec reprise de celles-ci en cas de suspension du traitement.

Sa publication initiale [29], en 1957, fut rapidement suivie, la même année, par celle de COSSIO [36] faisant état de résultats identiques.

Très vite d'autres auteurs dans le monde entier vinrent confirmer l'intérêt de l'Iproniazide dans le traitement de l'angine de poitrine, comme en fait foi le tableau que nous avons dressé en vue d'une appréciation statistique de son efficacité dans cette indication.

C'est en nous référant aux travaux cités dans ce tableau que nous allons nous efforcer de dégager la physionomie clinique du Marsilid pour le cardiologue.

I. ACTION SUR LA DOULEUR ANGINEUSE

1^o Délai d'action :

Une des premières caractéristiques du Marsilid est son délai d'action : ce n'est pas un traitement d'urgence de la crise d'angor comme la Trinitrine, ses effets thérapeutiques ne se manifestent qu'après

un certain temps de latence qui varie d'ailleurs dans d'assez larges limites avec les sujets.

Le plus souvent, il faut une à deux semaines de traitement pour obtenir une amélioration de l'état angineux.

Dans quelques rares cas, l'effet est plus rapide et plus spectaculaire, apparaissant en quarante-huit heures.

Dans d'autres, au contraire, il tarde à se manifester : on ne peut pas parler d'échec thérapeutique si le traitement n'a pas été poursuivi pendant six semaines au moins sans résultat.

2° Action en fonction du type d'angor :

Au cours des essais cliniques, on a traité par le Marsilid aussi bien des angors d'effort purs que des angors avec crises de décubitus, la plupart des malades traités étaient des coronariens chroniques, souvent avec des antécédents d'infarctus du myocarde, mais parmi ces angineux figuraient également des porteurs de rétrécissements aortiques, des insuffisants cardiaques, des hypertendus.

Tous les types de malades ont tiré profit du traitement par le Marsilid, et les crises de décubitus ont réagi aussi favorablement au traitement que les crises d'effort, mieux même si on en croit CÉSAR-MAN [30].

3° Qualité des résultats :

La qualité des résultats est variable.

L'amélioration est habituellement progressive : on assiste à une diminution du nombre et de l'intensité des crises avec une réduction parallèle de la consommation de Trinitrine.

Rarement elle est soudaine, le malade se trouvant débarrassé de ses crises ou fortement soulagé du jour au lendemain.

Dans les cas les plus favorables, les crises angineuses disparaissent complètement, même pour des efforts importants.

Le plus souvent cependant, l'augmentation de la tolérance à l'effort n'est pas aussi spectaculaire et le malade verra réapparaître la douleur si son effort dépasse un certain seuil.

D'autres fois, les crises ne disparaissent pas mais s'espacent et deviennent moins intenses, ce qui facilite la vie du malade.

Chez les malades présentant initialement des douleurs au décubitus, on assiste fréquemment à la disparition de celles-ci, avec persistance de douleurs d'effort. Ce n'est toutefois pas là une règle absolue et on a pu observer des soulagements complets même chez ce type de malade.

Malheureusement tous les sujets ne répondent pas favorablement au traitement et certains ne sont pas soulagés, même après avoir reçu du Marsilid pendant plusieurs semaines.

4° *Pourcentage de résultats favorables :*

La plupart des auteurs font état de séries limitées, les pourcentages de résultats favorables varient de l'un à l'autre et les valeurs trouvées sont des plus discutables eu égard au petit nombre de cas auxquels elles se réfèrent.

Nous avons regroupés dans le tableau ci-après les résultats de 28 auteurs, et les pourcentages que nous proposons reposent sur le rassemblement de plus de 1.000 observations (1.124 très exactement).

On voit que sur les 1.124 malades ainsi recrutés) :

- 491 ont obtenu un résultat excellent avec disparition complète ou quasi complète des crises angineuses, ce qui correspond à 44 % des cas ;
- 379 ont vu leur état s'améliorer franchement, soit 34 % ;
- 254 n'ont pas tiré un bénéfice appréciable du traitement, soit 22 %.

Au total, on arrive donc à 78 % de malades soulagés : ce pourcentage est d'autant plus significatif que la grande majorité des patients étaient des angineux chroniques plus ou moins rebelles aux thérapeutiques usuelles.

5° *Posologie :*

Les modalités d'administration varient avec les auteurs.

Certains commencent d'emblée le traitement avec 150 mg de Marsilid par jour et réduisent ensuite la posologie une fois l'amélioration clinique obtenue jusqu'à trouver la dose d'entretien utile.

D'autres, afin d'éviter au maximum les effets secondaires, opèrent à l'inverse, débutant avec une dose quotidienne de 50 mg qu'ils augmentent de 25 mg tous les deux ou trois jours jusqu'à la posologie efficace, sans dépasser habituellement 150 mg par jour.

Quelle que soit la façon de conduire le traitement, il faut généralement atteindre 100 à 150 mg par jour pour obtenir un résultat thérapeutique, mais celui-ci peut souvent être maintenu avec seulement 75 à 100 mg, cette réduction des doses ayant pour corollaire une diminution des effets secondaires.

ACTION CLINIQUE DU MARSILID
DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS D'ANGINE DE POITRINE

Auteurs			Cas	+++	++	± ou 0
CESARMAN	[29]	Mexique	41	41		
COSSIO	[37]	Argentine	120	40	40	40
LOZADA	[72]	»	20		7	13
BARRERA	[6]	»	30	11	14	5
VIDELA	[103]	»	50	12	33	5
GALICER	[50]	»	27	13	13	1
PINES	[77]	Venezuela	33	14	6	13
MASTER	[73]	U.S.A.	74	41	4	29
SCHWEIZER	[97]	Suisse	100	48	49	3
CHRISTIN	[34]	»	20	8	4	8
HOLZMANN	[60]	»	18	11	5	2
ISLER	[63]	»	21	12	6	3
RIVIER	[89]	»	75	40	20	15
SCHAUB	[94]	»	44	17	12	15
ZBINDEN	[105]	»	50	25	21	4
FERRERO	[47]	»	27	8	12	7
GOLLAN		Australie	15	8	6	1
TOWERS	[100]	Angleterre	40	17	14	9
WELTI-FACQUET	[104]	France	20	9	6	5
GERBAUX-LENÈGRE	[51]	»	27	6	13	8
CAHEN	[24]	»	38	13	14	11
JOUE	[64]	»	14	6	3	5
ABAZA	[1]	»	17	9	3	5
LEDERBOGEN	[67]	Allemagne	25	21	0	4
ENDTE	[45]	»	68		52	16
BINDA	[11]	Italie	30	22	4	4
FAUDA	[46]	»	80	39	18	23
<i>Total :</i>			1.124	491	379	254
				44 %	34 %	22 %

+++ = disparition quasi complète des crises
 ++ = soulagement important
 ± ou 0 = échec thérapeutique ou effet médiocre

6° *Poursuite du traitement :*

Deux cas sont à envisager :

a) Les angors chroniques évoluant depuis plusieurs mois ou plusieurs années.

Dans cette conjoncture, l'arrêt du traitement n'entraîne pas une reprise immédiate des douleurs, mais après un délai variable (sept à vingt jours en moyenne, parfois moins, deux à trois jours, ou beaucoup plus, jusqu'à trois mois), les douleurs réapparaissent et redeviennent identiques à ce qu'elles étaient antérieurement : d'où la nécessité d'un traitement indéfini.

b) Les poussées évolutives des angors coronariens.

Là, le problème est différent.

Le Marsilid prescrit à l'occasion d'une poussée évolutive de la maladie coronaire ou dans les suites d'un infarctus myocardique, peut permettre de soulager un état algique aigu et de passer un cap difficile, sans qu'il soit nécessaire de prolonger indéfiniment son administration.

Mais beaucoup d'auteurs rejettent formellement cette indication, redoutant de masquer des douleurs ayant un caractère d'alarme et, vue la fréquence de l'hypotension parmi les effets secondaires du Marsilid, d'accroître l'ischémie myocardique.

Ainsi se trouve posé le problème de l'innocuité du traitement des coronariens par le Marsilid.

II. PRONOSTIC ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE CORONARIENNE SOUS MARSILID

La plupart des auteurs, en particulier Cossio [38] dont l'opinion s'appuie sur l'observation de 300 cas d'angine de poitrine traités par le Marsilid, estiment que celui-ci a une action élective sur l'élément douloureux et n'influe pas sur l'évolution de la maladie coronarienne dont le pronostic demeure inchangé et reste dominé par la menace d'une mort subite, d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque.

Le risque ci-avant signalé de méconnaître et de ne pas soigner à temps une poussée évolutive de la maladie coronaire, voire un infarctus du myocarde dont la symptomatologie aurait été masquée par le Marsilid, doit donc être sérieusement pesé.

Cette crainte justifie-t-elle la règle adoptée par beaucoup de cardiologues de réserver le Marsilid au traitement des angors chro-

niques, stabilisés, et d'éviter sa prescription dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde ou en cas de signes d'évolutivité de la coronarite athéromateuse ?

Les morts subites sous traitement, les infarctus méconnus sont-ils plus fréquents sous Marsilid que chez les angineux en général ?

C'est ce que nous allons essayer de préciser.

1° *Morts subites sous Marsilid :*

La mort subite n'est pas exceptionnelle chez les coronariens.

Les données cliniques et E.C.G. permettent parfois de la prévoir, mais souvent aussi elle survient de façon inattendue et déroutante, infirmant et la clinique et l'E.C.G.

On a bien sûr observé de tels décès sous Marsilid.

CÉSARMAN [30], pour sa part, sur 191 malades suivis pendant plus de deux ans pour la plupart, en signale 7.

RIVIER et DUCHOSAL [89], dans une série de 75 malades, en ont observé 4 dont 2 survenus inopinément chez des malades soulagés par le Marsilid et 2 chez des malades en état de mal angineux que le Marsilid n'avait pas pu améliorer.

Cependant si on compare le nombre et l'anamnèse des morts subites chez les malades sous Marsilid à ce qu'on a coutume d'observer chez les coronariens en général, on ne relève pas de différence bien significative : c'est du moins ce qui ressort du bilan de 300 observations publiées en 1959 dans le supplément au volume 35 de *Cardiologia* consacré au « Marsilid dans le traitement de l'angine de poitrine ».

2° *Infarctus sous traitement :*

Nous excluons de ce paragraphe les morts subites que nous avons envisagées précédemment pour nous attacher aux seuls infarctus diagnostiqués avant l'exitus.

Les auteurs sont d'accord pour reconnaître que les infarctus ne sont ni plus fréquents, ni plus graves chez les malades coronariens traités par le Marsilid que chez ceux qui n'en reçoivent pas.

Certains cependant insistent sur le fait que les infarctus observés sous Marsilid ne répondent pas le plus souvent à la symptomatologie classique avec sa douleur spontanée, intense, prolongée, calmée seulement par les opiacés, et son collapsus circulatoire.

C'est ainsi que CÉSARMAN, dans sa série de 191 malades déjà citée, a observé 7 infarctus myocardiques à symptomatologie dégradée, 3 furent asymptomatiques et découverts à l'occasion d'un E.C.G.

systématique et 4 furent révélés par l'apparition spontanée au repos d'une douleur angineuse régressive sans chute tensionnelle.

D'autres auteurs ont également rapporté des observations de tels infarctus asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

Mais il ne faut pas voir là une règle, on observe aussi sous Marsilid des infarctus avec une symptomatologie classique au complet, c'est ainsi que dans leur série de 75 observations, RIVIER et DUCHOSAL ont observé 2 infarctus myocardiques étendus parfaitement classiques quant au tableau clinique, qui ont d'ailleurs entraîné la mort des malades.

Que doit-on penser ?

Le Marsilid tend-il réellement à dégrader la symptomatologie des infarctus et expose-t-il à les méconnaître ?

On sait pertinemment à l'heure actuelle qu'il existe spontanément des infarctus myocardiques à symptomatologie fruste, voire inexistante. En sont la preuve ces séquelles d'infarctus découvertes sur certains E.C.G. qu'on ne peut rattacher à aucun épisode clinique ou ces images de nécrose et de lésion qui apparaissent chez certains coronariens sans que rien dans le caractère de leurs crises douloureuses ait laissé soupçonner la constitution de l'infarctus.

Le polymorphisme des infarctus observés sous Marsilid n'a donc rien de bien particulier.

Que reste-t-il ? Simplement une impression de plus grande fréquence d'infarctus à symptomatologie fruste sous Marsilid.

3° Traitement par le Marsilid d'infarctus frais :

Nous avons déjà rapporté que beaucoup d'auteurs ont émis l'opinion que l'action hypotensive du Marsilid risquait d'aggraver l'ischémie myocardique en cas d'infarctus, et qu'il fallait se garder de prescrire le produit à proximité d'un accident de thrombose coronaire.

Cette assertion, aussi satisfaisante qu'elle paraisse à un esprit logique, semble cependant infirmée par les faits.

RIVIER et DUCHOSAL [89] ont administré à 7 malades admis d'urgence dans leur service pour infarctus du myocarde, outre le traitement habituel (anticoagulants, sédatifs, analeptiques, oxygène), 150 g par jour de Marsilid.

Ils n'ont constaté aucun effet nocif sur l'évolution de l'affection, aucun des malades n'est décédé, et, observation capitale, l'évolution immédiate des douleurs n'a guère paru influencée par le Marsilid, comme si ce dernier pouvait supprimer la douleur quand elle est due à une hypoxie myocardique, mais non plus quand elle est en rapport

avec une anoxie complète devant aboutir à la constitution d'une nécrose myocardique importante.

SCHAUB [94], de son côté, rapporte 32 cas d'infarctus frais traités par Marsilid sans inconvénient et sans modification de l'évolution : la seule observation qui lui paraît digne d'être signalée est la tendance chez ces malades à garder une tension artérielle un peu plus basse qu'il est le règle, sans d'ailleurs qu'il en résulte une action défavorable sur l'évolution.

4° *Evolution de l'E.C.G. sous traitement au Marsilid :*

D'une manière générale, on peut dire que l'E.C.G., lorsqu'il est pathologique, est peu influencé par le traitement au Marsilid.

Il est difficile de mettre en évidence des rapports nets et indiscutables entre les résultats cliniques et les tracés E.C.G.

Par exemple, RIVIER et DUCHOSAL, sur 52 cas suivis à Lausanne, constatent :

- 19 E.C.G. normaux ;
- 33 E.C.G. pathologiques.

Sous Iproniazide, parmi les E.C.G. pathologiques, ils notent :

- 10 améliorations ;
- 21 statu quo ;
- 2 aggravations : l'une répondant à un échec thérapeutique ; l'autre à un bon résultat clinique.

La majorité des auteurs estiment qu'il est impossible sur la base des observations actuelles d'attribuer au Marsilid avec certitude les améliorations E.C.G. qui ont pu être enregistrées, car il faut tenir compte des modifications spontanées qui ne sont pas exceptionnelles.

C'est peut-être là une attitude un peu rigide et certains auteurs entendent rattacher au Marsilid les améliorations de l'E.C.G. qu'ils ont constatées chez des coronariens chroniques dont les tracés semblaient bien stabilisés avant la prescription de Marsilid, ces améliorations portant sur :

- la disparition des signes d'ischémie au repos ;
- la non apparition de signes d'ischémie-lésion ou tout au moins une nette amélioration des tracés de T et de ST sur l'E.C.G. d'effort.

Cependant la proportion de ces améliorations E.C.G. est nettement inférieure à celle des améliorations cliniques et il ne faut pas trop se hâter de les imputer au Marsilid.

5° *Conclusion :*

Deux notions se dégagent nettement de ce que nous venons d'exposer :

- a) la non modification du pronostic de l'angine de poitrine sous Marsilid ;
- b) l'innocuité de l'administration de Marsilid même lors d'une poussée évolutive de la maladie coronaire ou d'un infarctus du myocarde.

Est-ce à dire qu'on peut le prescrire sans arrière-pensée dans ces deux derniers cas, il est difficile de répondre à cette question, la possibilité de masquer une symptomatologie d'alarme demeure, même si le Marsilid ne masque pas à proprement parler la douleur en cas d'infarctus constitué.

Si on se résout à l'utiliser malgré ce risque, il sera nécessaire de se prémunir par des E.C.G. répétés et un traitement de fond bien conduit (traitement anticoagulant en particulier).

III. EFFETS SECONDAIRES

Nous avons jusqu'à présent omis volontairement de parler de la tolérance au Marsilid, c'est que c'est là un vaste chapitre qui mérite un développement particulier, d'autant que beaucoup de ses effets secondaires prendront une importance toute particulière lors de la discussion finale à propos du mécanisme de son action.

1° *Excitation psychomotrice :*

C'est le premier en date des effets secondaires reprochés au Marsilid.

On sait que cette action psycho-analeptique, pour reprendre un terme de DELAY, est maintenant utilisée en tant qu'effet thérapeutique dans le traitement des dépressions mentales.

Voyons ce qu'il en advient en cardiologie.

D'emblée, il convient de dire qu'aux doses habituellement utilisées, on observe rarement une véritable excitation psychomotrice, tout au plus note-t-on une action psychotonique qui loin d'être un handicap au traitement, revigore au contraire le psychisme à tendance dépressive de la plupart des coronariens et apporte une aide précieuse au thérapeute.

Cependant cette action psycho-analeptique a aussi ses inconvénients dont le plus fréquent est l'insomnie du malade, un autre est

le risque de voir le malade soulagé de son angor se livrer à des efforts physiques indésirables qu'il n'aurait jamais osé entreprendre sans l'impulsion psychotonique du Marsilid.

Il faut toutefois reconnaître qu'il s'agit là d'un cas extrême et que l'action du Marsilid sur le psychisme est en cardiologie plus souvent bénéfique que néfaste.

2° Action hypotensive :

Nous avons déjà eu l'occasion de la mentionner.

C'est certainement l'effet secondaire le plus redouté des cardiologues qui craignent que, si elle est trop accentuée, elle n'aggrave l'ischémie myocardique.

Une des caractéristiques de l'hypotension provoquée par l'Ipro-niazide est d'être plus marquée en orthostatisme avec parfois apparition de vertiges, voire d'une tendance syncopale très gênante et même dangereuse (risque de chute) pour le malade : son importance peut obliger à interrompre le traitement.

D'après CÉSARMAN [30], en clinostatisme, on observe une chute tensionnelle chez 68 % des sujets traités. Cette chute tensionnelle est très variable puisqu'elle varie de 0,1 à 30 % du chiffre tensionnel initial, sa valeur moyenne se situant en 5 et 15 % (ce qui représente une chute tensionnelle de 10 à 20 mm de mercure); elle porte à la fois sur les pressions systoliques et diastoliques.

En orthostatisme, 91 % des sujets présentent une hypotension systolique, et la chute tensionnelle peut atteindre et même dépasser dans quelques rares cas 50 % de la pression initiale ; 70 % seulement accusent une hypotension diastolique et la chute tensionnelle diastolique ne dépasse pas 40 % de la pression diastolique initiale. Les chiffres moyens de la chute tensionnelle en orthostatisme se situent entre 5 et 30 % de la pression artérielle initiale.

L'hypotension est donc un effet secondaire très fréquent.

À son propos, CÉSARMAN a fait deux autres constatations :

- elle touche avec prédilection les sujets hypertendus ;
- et elle est d'autant plus nette que le sujet est plus jeune.

Doit-on conclure des chiffres sus-cités que cette hypotension est un fléau redoutable : pas tout à fait, car les chutes tensionnelles légères à moyennes sont souvent peu gênantes, d'autant qu'elles touchent plus particulièrement des hypertendus et les chutes tensionnelles graves avec grande hypotension orthostatique et tendance syncopale sont tout de même exceptionnelles.

Par ailleurs, l'hypotension est nettement en rapport avec la posologie employée et une réduction de celle-ci pour le traitement d'entretien permet souvent d'atténuer la chute tensionnelle.

Il n'en reste pas moins qu'une surveillance rigoureuse de la tension artérielle s'impose chez les malades sous Marsilid et qu'il faudra savoir rattacher des vertiges ou une tendance lipothymique à une hypotension orthostatique.

Ce caractère orthostatique de l'hypotension a d'ailleurs fait évoquer une action ganglioplégique du Marsilid, nous y reviendrons.

3° *Autres effets secondaires du Marsilid :*

Ils sont mineurs en regard de l'hypotension.

Ils obligent exceptionnellement à interrompre le traitement.

Ils sont assez fréquents (2/3 des cas d'après COSSIO [38]) mais rarement très importants.

a) Certains, fort rares, sont communs à l'Isoniazide et à l'Ipro-niazide et seraient en rapport avec une interférence avec le métabolisme de la vitamine B6 ; ils sont à type :

- de fatigabilité musculaire ;
- de paresthésies ;
- de contractions musculaires fibrillaires.

b) Les plus fréquemment rencontrés sont, dans l'ordre, selon CÉSARMAN :

- sécheresse de la bouche ;
- météorisme ;
- constipation ;
- retard de la miction ;
- impuissance ou retard de l'éjaculation ;
- troubles de l'accommodation avec mydriase.

Rapprochés de l'hypotension orthostatique, ils semblent plaider en faveur d'une action ganglioplégique du Marsilid, ce qu'illustre le tableau ci-contre extrait de CÉSARMAN.

CÉSARMAN mentionne en outre à l'appui de cette thèse, l'existence d'un certain parallélisme entre l'importance de l'hypotension orthostatique et la sévérité des autres effets secondaires.

Nous reviendrons sur cette question quand nous envisagerons la pharmacologie du Marsilid.

Nous ne dirons qu'un mot de la toxicité hépatique du Marsilid.

Elle a fait couler beaucoup d'encre [83, 93, 112].

FACTEURS CLINIQUES
PLAIDANT EN FAVEUR D'UNE ACTION GANGLIOPLÉGIQUE DU MARSILID
(d'après CÉSARMAN)

<i>Organe ou fonction</i>	<i>Parasympatholytique (atropine)</i>	<i>Sympatholytique (dibenzylène)</i>	<i>Ganglioplégique (pentonium)</i>	<i>I.P.N.</i>
Pupille	Mydriase Trouble de l'accommodation	Myosis	Mydriase Trouble de l'accommodation	Mydriase Trouble de l'accommodation
Fréquence cardiaque	Tachycardie	Bradycardie	Tachycardie	Pas d'action nette
Pression sanguine		Hypotension orthostatique	Hypotension orthostatique	Hypotension orthostatique
Sécrétions digestives	Sécheresse de la bouche		Sécheresse de la bouche	Sécheresse de la bouche
Tractus urinaire	Retard de la miction		Retard de la miction	Retard de la miction
Erection	Diminuée ?	Augmentée ?	Impuissance	Impuissance

Pourtant, on n'a pas pu en faire la preuve sur l'animal, sauf dans certaines conditions très particulières [92] :

— nécessité de faire appel à une race de souris déterminée (souris AKR, de l'Institut de Recherche de Millerton, U.S.A.) et de soumettre les animaux à un régime carencé en pyridoxine et en acide panthoténique ;

— il est curieux de signaler que dans les mêmes conditions, on ne peut pas mettre en évidence une action toxique chez des souris de provenance européenne.

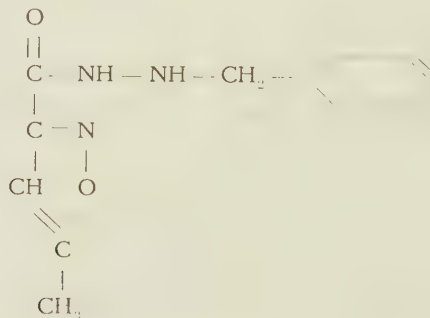
Chez l'homme, des contrôles répétés des fonctions hépatiques et des dosages des transaminases à intervalles rapprochés chez les malades soumis au Marsilid n'ont pas révélé d'atteinte hépatique.

En Europe, on n'a pas observé d'ictères graves sous Marsilid, et, en Amérique, si on dresse le bilan des ictères survenus sous Marsilid, on constate que leurs caractéristiques et leur fréquence correspondent à celles de l'hépatite virale dans ce pays, le pourcentage des ictères graves n'étant pas essentiellement différent de ce qu'on a l'habitude de rencontrer.

* *

B. — ETUDE CLINIQUE DU MARPLAN EN CARDIOLOGIE

Le Marplan est la 1-benzyl 2-(5-méthyl-3-isoxazolylcarbonyl)hydrazine :



Comme le Marsilid, c'est un inhibiteur de la M.A.O. et sur le plan clinique un psycho-analeptique et un antalgique coronarien.

Il a déjà été employé très largement en psychiatrie, mais malheureusement nous ne pouvons faire état que de trois publications [2,

14, 57] pour faire le bilan de son activité dans le traitement de l'angine de poitrine.

Nous nous en contenterons cependant, car il semble qu'elles recourent assez exactement les résultats non encore publiés d'autres expérimentateurs.

I. ACTION SUR LES DOULEURS ANGINEUSES

1° *Délai d'action :*

Tout comme pour le Marsilid, l'effet du Marplan n'est pas immédiat, l'amélioration apparaît habituellement après cinq à dix jours de traitement. Le Marplan agit donc en moyenne un peu plus vite que le Marsilid.

Cependant, tout ce que nous avons dit à propos du Marsilid peut être repris pour le Marplan, c'est-à-dire que les résultats peuvent être plus précoces (dès la vingt-quatrième - quarante-huitième heure) ou plus tardifs (troisième semaine) que les chiffres moyens cités ci-avant.

2° *Action en fonction du type d'angor :*

Ici aussi nous retrouvons le parallélisme avec le Marsilid, tous les types d'angor sont susceptibles de tirer un bénéfice d'un traitement par le Marplan.

C'est ainsi que dans les cas rapportés par GRIFFITH au Symposium de Mexico, figuraient :

- des angors simples ;
- des séquelles d'infarctus ;
- des sténoses aortiques ;
- des insuffisances cardiaques ; certains malades n'avaient que des douleurs d'effort, d'autres souffraient également au décubitus.

L'auteur n'a pas relevé de différence significative de l'efficacité du Marplan en fonction du type de malade.

3° *Qualité des résultats :*

Tout ce qui a été dit pour le Marsilid reste valable :

- amélioration habituellement progressive, mais parfois aussi rapide et spectaculaire ;
- présence de tous les intermédiaires entre l'échec thérapeutique et le soulagement complet du malade.

4° *Pourcentage des résultats favorables :*

Le nombre d'observations dont nous pouvons faire état est trop réduit pour prétendre donner une réponse définitive en ce qui concerne le pourcentage des améliorations.

Nous avons rassemblé dans le tableau ci-après les résultats rapportés dans les trois publications dont nous disposons.

Nous regroupons ainsi 66 observations avec :

- 48 améliorations (soit 72 %) ;
- 18 échecs (soit 28 %).

Dans une des publications, les auteurs ont dissocié les résultats excellents (disparition complète ou quasi complète des crises) des résultats moins complets :

Sur 23 cas, on a :

- résultats excellents : 11 (soit 50 % environ) ;
- améliorations incomplètes : 5 (soit 20 % environ) ;
- échecs : 7 (soit 30 % environ).

Ces chiffres n'ont bien entendu qu'une valeur indicative et demandent à être vérifiés par l'étude d'un plus grand nombre de cas.

Tels quels cependant, ils semblent conférer au Marplan une activité sensiblement égale ou un peu inférieure à celle du Marsilid (72 % d'amélioration contre 78 %).

5° *Posologie :*

Si on se réfère au critère posologie, le Marplan est incomparablement plus actif que le Marsilid ; en effet, les résultats thérapeutiques sus-cités ont été obtenus avec une posologie quotidienne maxima de 30 mg.

A la lumière d'observations plus récentes rapportées par divers expérimentateurs, il semble que la posologie optimum doive être fixée à un niveau un peu plus élevé (40 mg par jour), ce qui laisserait supposer que les résultats exposés sont sous-estimés par rapport aux possibilités thérapeutiques du produit.

6° *Poursuite du traitement :*

Ce qui a été dit pour le Marsilid garde ici toute sa valeur.

II. PRONOSTIC ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE CORONARIENNE SOUS MARPLAN

Ici également nous renvoyons à ce que nous avons dit à propos du Marsilid.

ACTION CLINIQUE DU MARPLAN DANS L'ANGINE DE POITRINE

<i>Auteurs</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Amélioration +++ ou ++</i>	<i>Echecs thérapeutiques</i>	<i>Effets secondaires</i>	<i>Dose</i>
GRIFFITH [57]	31	22	9	0	15 à 30 mg
BLOOM [14]	12	10	2	0	30 mg
ABRAMS [2]	23	11	7	13	30 mg
<i>Total :</i>	66	48 soit 72 %	18 soit 28 %	13 soit 20 %	

+++ = disparition des crises ;

++ = soulagement important

III. EFFETS SECONDAIRES

Nous retrouvons les mêmes effets secondaires qu'avec le Marsilid.

a) L'action psychotonique du produit peut, comme pour le Marsilid, dépasser les limites bénéfiques et provoquer chez le malade un état d'euphorie et un besoin d'activité qui risque de l'amener à se livrer à des efforts indésirables.

b) L'action hypotensive est du même type que celle du Marsilid.

c) Les autres effets secondaires sont également du même ordre :

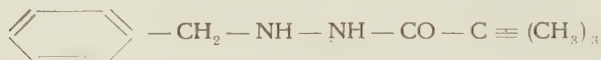
- sécheresse de la bouche ;
- constipation ;
- retard de la miction ;
- impuissance ;
- faiblesse, vertiges, lourdeurs des jambes ;
- tremblements musculaires.

Cependant avec le Marplan ces effets secondaires sont beaucoup moins fréquents (20 % des cas seulement), ce qui tient peut-être à la différence entre les posologies utiles des deux produits.

* *

C. — ETUDE CLINIQUE DU TERSAVID

Le Tersavid est la 1-benzyl-2 (triméthyl-acétyl)-hydrazine.



Comme le Marplan et le Marsilid, c'est un I.M.A.O., mais il diffère de ces deux corps par une action psycho-analeptique des plus modérées, incompatible avec une utilisation psychiatrique.

Nous avons pu regrouper 242 observations d'angine de poitrine traitées par le Tersavid qui vont nous permettre de dessiner la physiologie clinique du produit. (Nous les avons extraites des communications faites à l'occasion d'un Symposium sur le Tersavid à Lugano, en octobre 1959, et publiées dans le supplément II du volume 37 de *Cardiologia* de 1960.)

I. ACTION SUR LA DOULEUR ANGINEUSE

1° Délai d'action :

Il est rarement précisé par les auteurs. Cependant il ressort de l'ensemble des communications et plus particulièrement de celle d'EM-

MANUEL [43], de Londres, que l'action du Tersavid est plus progressive et plus lente que celle du Marsilid ou du Marplan.

Aucun auteur ne signale une action rapide ou spectaculaire et, pour EMMANUEL, l'action est satisfaisante mais n'est manifeste qu'après deux à trois semaines de traitement.

2° Action en fonction du type d'angor :

Parmi les cas rapportés par les divers auteurs figurent des angors d'effort pur, des angors avec crises de décubitus, des états de mal angineux, des angors chez des insuffisants cardiaques.

Des améliorations ont été obtenues dans toutes les catégories de malades.

Il ne semble donc pas, à ce point de vue, exister de différence notable entre l'action du Tersavid et celle du Marsilid et du Marplan.

3° Qualité des résultats :

On a obtenu dans les cas favorables, comme avec le Marsilid et le Marplan :

- soit une disparition des crises avec augmentation plus ou moins importante de la tolérance à l'effort ;
- soit un simple espacement de celles-ci avec diminution de leur intensité.

Mais, comme nous l'avons déjà mentionné, ces résultats ne sont jamais obtenus de façon spectaculaire, comme c'est parfois le cas avec les deux autres produits.

4° Pourcentage de résultats favorables :

Si on se rapporte au tableau ci-après, il apparaît que les pourcentages d'améliorations sont nettement inférieurs à ceux relevés pour le Marsilid et le Marplan, puisqu'on n'a que 60 % de résultats favorables et seulement 20 % de très bons résultats avec disparition complète ou quasi complète des crises.

Cependant, ces pourcentages doivent être discutés en fonction des posologies utilisées par les divers auteurs.

5° Résultats en fonction de la posologie :

Nous voyons, si nous nous reportons à notre tableau, que les doses quotidiennes maxima ont varié de 150 mg à 400 mg selon les auteurs.

ACTION CLINIQUE DU TERSAVID DANS L'ANGINE DE POITRINE

Auteurs	Nombre de cas	RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES			Effets secondaires	Doses
		Excellents	Moyens	Nuls ou médiocres		
DALLA VOLTA [39]	20	6	12	2	0	150 à 225 mg
VON PLANTA [78]	44				0	150 à 300 mg
ARNADO CASELLAS [28]	10	4	4	2	0	
SCHAUB [94]	32	2	12	18	0	
DIGHIERO [40]					0	
ZBINDEN [106]	37	3	20	14	9	150 à 250 mg
EMMANUEL [43]	30		11	19	4	175 à 400 mg
CAHEN, FROMENT [25]	7	3	1	3	0	75 à 150 mg
RIVIER, DUCHOSAL [90]	43	22	13	8		175 à 400 mg
GERBAUX, LENÈGRE [51]	19	3	4	12	7	75 à 150 mg
Total brut	242	43	77	78	22	
Total utilisable pour la statistique	198	soit 20 %	soit 40 %		soit moins de 10 %	

Excellent = disparition quasi complète des crises

Moyen = soulagement important

Si nous comparons les résultats de DUCHOSAL [90] qui a utilisé jusqu'à 400 mg par jour de Tersavid et ceux de LENÈGRE qui n'a pas dépassé 150 mg par jour, nous constatons que le premier a plus de 65 % de résultats positifs contre 37 % pour le second.

Un autre exemple caractéristique est celui d'EMMANUEL qui a vu le pourcentage de ses résultats favorables augmenter (6 cas sur 15 contre 5 cas sur 20) quand il est passé d'une dose journalière $\leq$ à 175 mg à une posologie quotidienne de 200 à 400 mg.

Il semble donc logique de conclure qu'une adaptation de la posologie permettra d'augmenter le nombre des réponses favorables au traitement, sinon d'atteindre à l'efficacité du Marsilid ou du Marplan.

6° Etude comparative du Marsilid et du Tersavid :

DUCHOSAL et RIVIER [90] se sont intéressés spécialement à ce problème.

Ils ont administré successivement à une série de 20 malades du Marsilid, puis du Tersavid et ont réuni les résultats suivants :

- 14 effets concordants se décomposant en :
 - 7 bons résultats ;
 - 2 résultats moyens ;
 - 5 échecs.
- 6 effets discordants :
 - 1 malade amélioré par le Marsilid n'a pas réagi au Tersavid ;
 - 5 malades, au contraire, se trouvèrent améliorés par le Tersavid alors qu'ils ne l'avaient pas été par le Marsilid.

On ne peut tirer de cette série réduite aucune conclusion concernant la supériorité de l'un ou l'autre produit, mais il est intéressant de relever l'existence de réponses discordantes aux deux médicaments.

II. PRONOSTIC ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE CORONARIENNE CHEZ LES MALADES TRAITÉS AU TERSAVID

Le problème se pose ici de la même façon que pour le Marsilid et le Marplan, nous n'y reviendrons pas.

III. EFFETS SECONDAIRES

La grosse supériorité du Tersavid sur le Marsilid et le Marplan est la rareté (8 à 10 %) et la bénignité des effets secondaires.

Les effets secondaires en rapport avec une action psycho-stimulante sont exceptionnels.

Seul SBINDEN a relevé 3 cas d'euphorie.

La baisse de la tension artérielle est également extrêmement rare et toujours bénigne.

Seul LENÈGRE en a relevé deux cas.

Les autres effets secondaires observés sont :

— des troubles digestifs (nausées) : 4 fois ;

— des céphalées : 4 fois ;

— des vertiges : 4 fois ;

— un retard de la miction : 1 fois.

On voit qu'ils ne diffèrent pas essentiellement, si ce n'est par leur rareté et leur bénignité, de ceux qu'on a pu constater avec le Marsilid et le Marplan.

D. — ETUDE CLINIQUE DE : MARSILID, MARPLAN, TERSAVID

TABLEAU COMPARATIF

	<i>Délai d'action</i>	<i>Pourcentage d'amélioration</i>	<i>Pourcentage des effets secondaires</i>	<i>Posologie</i>
MARSILID	1 à 2 semaines	78 %	60 %	150 mg/j
MARPLAN	5 à 10 jours	72 %	20 %	40 mg/j
TERSAVID	2 à 3 semaines	60 %	10 %	300 mg/j

CHAPITRE III

BASES PHARMACOLOGIQUES DE DISCUSSION

A. — ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'IPRONIAZIDE

I. MÉTABOLISME DE L'IPRONIAZIDE [66]

On peut envisager pour expliquer le délai d'action et la persistance des effets du Marsilid une accumulation au sein des tissus soit d'Iproniazide intact, soit d'un de ses métabolites, l'action thérapeutique n'apparaissant qu'à partir d'une certaine concentration tissulaire d'Iproniazide.

KOECHLIN et ILIEV, pour vérifier cette hypothèse, ont étudié le métabolisme de l'Iproniazide chez la souris et chez le rat à l'aide d'Iproniazide marqué avec du C^{14} au niveau du deuxième carbone du groupement isopropyl ; ils ont trouvé les résultats suivants.

1° *Distribution tissulaire de l'Iproniazide après une administration intra-péritonéale unique :*

a) Chez la souris, on obtient une radioactivité maxima des divers tissus à la quatrième heure, puis la teneur tissulaire en substance radioactive décroît rapidement jusqu'à un plateau qui se maintient ensuite jusqu'au delà de la vingt-quatrième heure.

La radioactivité tissulaire reflète assez fidèlement la radioactivité sanguine, sauf au niveau du foie et à un moindre degré de la rate qui semblent fixer préférentiellement l'Iproniazide.

b) Chez le rat, les résultats sont assez comparables, avec la différence d'une fixation préférentielle au niveau du foie, des reins et des érythrocytes dont la radioactivité augmente avec le temps.

2° Substances responsables de la radioactivité cellulaire :

Cette question est difficile à résoudre car le produit radioactif est pour sa plus grande part intimement lié aux constituants cellulaires et ne peut pas être extrait sans artéfacts.

La petite quantité qu'on peut extraire et analyser se révèle chromatographiquement complexe mais contient encore du Marsilid intact douze heures après son administration.

3° Elimination de l'Iproniazide :

Elle s'effectue de façon identique chez le rat et chez la souris :

— 60 % de la radioactivité absorbée sont éliminés par la respiration sous forme de CO_2 et à un faible degré d'acétone, avec une demi-vie de deux heures et demie pour la souris, de six heures pour le rat ;

— 10 % sont excrétés par l'estomac sous forme de Marsilid intact et réabsorbés par l'intestin.

— 15 % sont excrétés dans l'urine avec une demi-vie de trois heures :

5 % sous forme de Marsilid intact, des traces sous formes d'acétone marqué et d'hydrazines marquées provenant vraisemblablement de la séparation de l'isopropyl hydrazine du noyau isonicotinique. Parmi les autres métabolites urinaires de l'iproniazide, on a pu mettre en évidence l'acide isonicotinique et le N_2 -acétyl-isoniazide.

Ces données amenèrent à proposer le tableau de dégradation ci-contre pour l'iproniazide.

4° Conclusion :

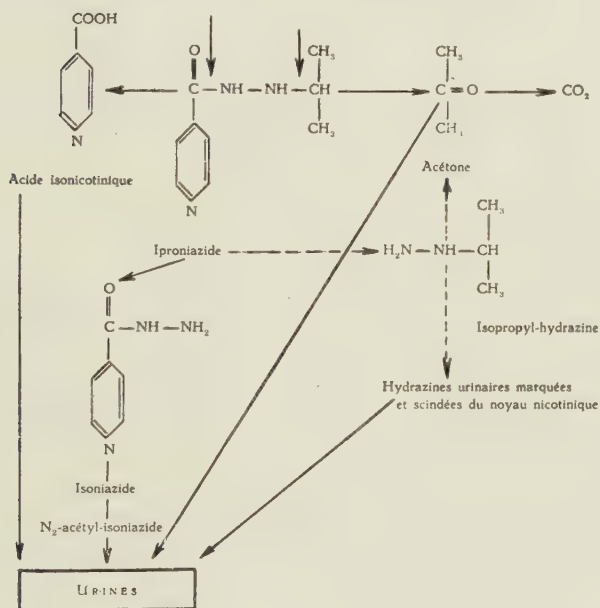
La majeure partie du Marsilid est assez rapidement métabolisée en composés qui ne semblent pas devoir être retenus comme susceptibles d'intervenir dans l'activité thérapeutique du produit, à l'exception de la faible quantité d'hydrazines aliphatiques qui semblent se former par rupture de la chaîne latérale au niveau du carbonyl et être diversement conjuguée avant d'être excrétée.

Pour ce qui est des 15 % de substance radioactive non excrétée, il faut envisager, vue la forte proportion de CO_2 radioactif formé, qu'une partie de ce dernier a dû servir à la synthèse de protéines et de lipides radioactifs, ce qui rend sans valeur toute déduction concernant l'importance de l'accumulation au sein des tissus.

On peut toutefois envisager une certaine accumulation si on se rapporte au fait qu'on retrouve des traces d'Iproniazide intact au sein des tissus douze heures après l'administration du produit.

METABOLISME DE L'IPRONIAZIDE

(d'après KOECHLIN et ILIEV)



Mais le fait qui est peut-être le plus important dans cette étude est la constatation d'une intégration intime de l'Iproniazide au sein des constituants cellulaires.

II. ACTIONS ENZYMATIQUES DE L'IPRONIAZIDE

Lors des premiers travaux expérimentaux, ZELLER [109] montra que l'Iproniazide et l'Isoniazide inhibaient, tout comme leurs précurseurs, parmi les antituberculeux actifs, la diaminoxidase et la guanine déaminase des mycobactériacées.

Dans des travaux ultérieurs [110, 111], il étudia l'action des deux produits sur les systèmes enzymatiques des organismes traités et mit en évidence, que chez les mammifères l'Iproniazide et l'Isoniazide différaient quant à leur action sur certaines oxydases.

1° Action I.M.A.O. de l'Iproniazide :

Alors que l'I.N.H. est un bon inhibiteur de la diamine-oxydase (qui détruit entre autre l'histamine), l'Iproniazide est très faiblement inhibiteur de cet enzyme.

Par contre, à l'inverse, une concentration de $4 \cdot 10^{-5}$ M d'Iproniazide réduit de 77 % l'activité d'une préparation de mono-amine-oxydase, alors qu'une concentration de $1 \cdot 10^{-3}$ M d'I.N.H. ne la modifie pas.

In vitro, on peut mettre en évidence cette action I.M.A.O. sur la M.A.O. de préparations mitochondriales ou d'homogénats de divers tissus (rein, foie, cerveau) chez des espèces animales variées (lapin, chien, chat, cobaye, brebis) et chez l'homme.

Cette inhibition n'est pas réversible par dialyse et n'est maximale qu'après six à douze heures.

La mono-amine-oxydase est également inhibée *in vivo*. On peut mettre en évidence cette inhibition au niveau des tissus d'un animal traité par l'iiproniazide. La restauration de l'activité enzymatique normale dans un tel cas demande plusieurs jours (quatre à cinq après une injection sous-cutanée de $5 \cdot 10^{-3}$ môle/kg d'après ZELLER [110], plus de vingt-cinq après une injection intra-péritonéale de 50 mg. kg d'après RANDALL et BAGDON [86]).

Rappelons ici que la mono-amine-oxydase intervient dans la désamination oxydative et l'inactivation des amines pyrocatechiques (adrénaline, noradrénaline, dopamine) et indoliques (sérotonine, tryptamine).

2° Inhibition de la D.O.P.A.-décarboxylase :

Cette action de l'Iproniazide a été signalée par GREIG et collaborateurs [87].

Elle revêt une certaine importance si on se rappelle que la décarboxylation de la dioxypénylalanine est une étape essentielle de la synthèse des catécholamines. Cependant cette inhibition de la D.O.P.A.-décarboxylase n'a été démontrée qu'*in vitro*, son intervention *in vivo* est rejetée par PLETSCHER et l'école de BRODIE.

3° Inhibition de la 5 H.T.P.-décarboxylase :

Une telle action a été rapportée pour un autre I.M.A.O., la phényl-éthyl-hydrazine, par DUBNICK et collaborateurs [88]; il n'est donc pas impossible de l'envisager pour l'Iproniazide.

Nous devons cependant reconnaître que nous ne disposons d'aucune étude expérimentale directe à propos d'un tel effet de l'iiproniazide,

mais nous l'avons volontairement évoqué ici car on peut envisager son intervention, à côté de l'inhibition de la D.O.P.A.-décarboxylase, pour expliquer certains aspects de la pharmacologie de l'Iproniazide.

III. RÉPERCUSSIONS DE L'INHIBITION DE LA MONO-AMINE-OXYDASE IN VIVO SUR LE MÉTABOLISME DES AMINES BIOGÈNES

L'action I.M.A.O. du Marsilid interfère *in vivo* avec le métabolisme des amines catéchiques et indoliques pour lesquelles la désamination oxydative semble représenter une voie de dégradation importante.

En font foi :

1° *L'augmentation de la teneur tissulaire en catécholamines et en sérotonine après administration d'Iproniazide :*

Cette augmentation est particulièrement marquée au niveau du cerveau [21, 98].

Elle est habituellement beaucoup moins nette au niveau des autres tissus [21].

Cependant PLETSCHER [79, 80] a montré, sur diverses espèces animales (cobaye, rat, souris) que l'administration d'Iproniazide entraîne un accroissement significatif des catécholamines du myocarde, intéressant surtout la noradrénaline, proportionnel à la dose administrée, maxima au bout de seize heures et persistant au moins cent vingt heures.

2° *Les modifications de l'excrétion urinaire d'adrénaline et de noradrénaline libres ainsi que de 5 H.I.A.A. :*

CORNE et GRAHAM [35] ont en effet observé que chez le chat soumis à une perfusion de catécholamines, l'excrétion d'amines libres passait de :

— 2,54 % à 5,2 % pour l'adrénaline ;

— 3,7 % à 5,4 % pour la noradrénaline ;

en cas de pré-traitement par l'Iproniazide.

Si on remplaçait la perfusion de catécholamine par une perfusion de sérotonine, l'excrétion de 5 H.I.A.A. (acide 5 hydroxy-indol-acétique, terme final de la désamination-oxydative de la sérotonine) tombait de 52 % à 18 % après administration préalable d'Iproniazide.

Ce qui confirme bien l'importance de la désamination oxydative comme voie de dégradation des amines biogènes tout particulièrement pour la sérotonine, et la réalité de l'action inhibitrice du Marsilid sur la mono-amine-oxydase *in vivo*.

IV. MODIFICATION DES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES ET SYMPATHOMIMÉTIQUES DES CATÉCHOLAMINES APRÈS ADMINISTRATION PRÉALABLE D'IPRONIAZIDE

Contrairement à ce qu'on pourrait attendre des données que nous venons d'exposer, les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline ne sont pas potentialisés par l'Iproniazide.

La réponse pressive à l'adrénaline et à la noradrénaline n'est pas augmentée [35], elle serait même diminuée [68], voire inversée [33] d'après certains auteurs.

De même, l'action des catécholamines sur la membrane nictitante du chat est supprimée ou diminuée [55, 68, 69, 96].

Diverses théories ont été avancées pour rendre compte de ces faits :

1° *L'existence d'une action adrénolytique :*

L'Iproniazide possède sans aucun doute une action adrénolytique qu'on a pu mettre en évidence *in vitro* par le test d'inhibition de la contraction des vésicules séminales isolées de rats sous l'influence de l'adrénaline [107].

2° *Une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'adrénaline :*

En rapport avec l'imprégnation locale en catécholamine [88], nous rappellerons à l'appui de cette hypothèse l'hypersensibilité aux catécholamines qui suit l'administration de réserpine [23] qui, contrairement à l'Iproniazide, entraîne une chute du taux des amines tissulaires.

3° *Une absence de parallélisme entre l'augmentation du taux global des amines tissulaires et celle du taux des amines libres, en rapport avec une inhibition des décharges d'amines libres.*

V. ABSENCE D'EFFET GANGLIOPLÉGIQUE

Nous avons évoqué, lors de l'étude clinique, la possibilité d'une action ganglioplégique du Marsilid.

Un tel effet ne peut pas être retrouvé avec les tests pharmacologiques classiques [3, 7] sans avoir recours à une perfusion directe

du ganglion [52, 53] avec une solution d'Iproniazide : ceci rend très douteuse l'intervention de cet effet dans les conditions habituelles d'administration en clinique.

On peut donc conclure à l'absence d'effets ganglioplégiques en pratique.

VI. ACTION ANTAGONISTE DE LA RÉSERPINE [9, 22, 31, 81, 98]

L'administration de réserpine entraîne une libération de la sérotonine et des catécholamines tissulaires et une baisse considérable de la teneur en ces amines des tissus.

La plupart des effets pharmacologiques de la réserpine semblent en relation directe avec cette déplétion en amines biogènes :

- tant ses effets sympatholytiques : hypotension, myosis, ptosis ;
- et les signes d'hypertonie vagale concomitants : bradycardie, hypersécrétion salivaire et gastrique ;
- que ses effets sédatifs centraux, comme tend à le prouver leur suppression [9] par l'administration préalable d'Iproniazide qui s'oppose à la déplétion tissulaire en catécholamines et sérotonine.

En effet, si avant d'injecter de la réserpine à un animal, on le traite préalablement par l'Iproniazide ou un autre I.M.A.O., on observe :

a) Chez la souris [31, 81, 86], une suppression des effets de la réserpine avec absence de sédation.

b) Chez le lapin [81], une inversion des effets de la réserpine avec apparition d'excitation, d'hyperthermie et de mydriase, au lieu de la sédation avec hypothermie et myosis habituelle.

Corrélativement, on peut vérifier que l'Iproniazide s'est opposé à la déplétion tissulaire en catécholamines et en sérotonine, ce qui est particulièrement net au niveau du tissu cérébral.

Si on administre l'Iproniazide après avoir laissé le temps à la réserpine d'exercer son action déplétive vis-à-vis des amines tissulaires, l'Iproniazide n'antagonise plus les effets de la réserpine.

Il semble donc que l'Iproniazide non seulement s'oppose à la destruction des amines biogènes par désamination oxydative, mais aussi s'oppose à leur libération sous l'influence de la réserpine [31] : nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement sur ce dernier point.

VII. ACTION DE L'IPRONIAZIDE VIS-A-VIS DE LA POTENTIALISATION DE LA NARCOSE PAR LES AMINES CATÉCHOLIQUES ET INDOLIQUES ET PAR LEURS ACIDES AMINÉS PRÉCURSEURS [71]

Normalement, la durée du sommeil expérimental provoqué par le chloral chez la souris est prolongé par l'administration simultanée d'amines catécholiques (adrénaline, noradrénaline ou dopamine) ou indoliques (sérotonine, tryptamine) ou des acides aminés précurseurs (dioxypénylalanine ou 5-hydroxytryptophane).

En présence d'I.M.A.O. et en particulier d'Iproniazide, l'effet narcotique du chloral est toujours potentialisé par les amines, cette potentialisation est même renforcée en ce qui concerne la noradrénaline, la sérotonine et la tryptamine ; mais les acides aminés précurseurs, contrairement à la première expérience, diminuent la durée du sommeil.

Cette dernière observation est à rapprocher de la stimulation centrale avec hyperactivité et hyperthermie déclenchée par ces mêmes acides aminés chez la souris pré-traitée à l'Iproniazide [4, 61, 81, 85, 86, 107].

Pour Jeanne LÉVY et MICHEL-BER, les amines biogènes sont douées d'une action sédatrice propre que met en évidence la potentialisation de la narcose et son renforcement par les I.M.A.O., tandis que les acides aminés précurseurs sont doués d'effets excitants dont l'extériorisation, sous l'influence de l'Iproniazide, pourrait s'expliquer par l'inhibition des D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylases qui empêcherait (au moins partiellement) la transformation de ces acides aminés en catécholamines et en sérotonine.

Une telle conception amènerait à réviser les mécanismes proposés pour expliquer les effets centraux des I.M.A.O. et de la réserpine, ainsi que l'explication de la suppression ou de l'inversion des effets de la réserpine par l'Iproniazide.

Il faudrait envisager que les I.M.A.O. entraînent dans les tissus une augmentation du taux des amines totales, mais s'opposent à la décharge d'amines libres (hypothèse déjà mentionnée à un autre propos), tandis que la réserpine entraînerait au contraire une baisse du taux global des amines biogènes mais non du taux tissulaire des amines libres.

L'action psycho-analeptique des I.M.A.O. serait à rattacher à l'augmentation du taux cérébral des acides aminés précurseurs, c'est-à-dire non plus à l'action I.M.A.O., mais à l'inhibition des D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylases.

Il faut toutefois signaler que l'hypothèse de Jeanne LÉVY semble en contradiction avec la constatation de PLETSCHER [81], à savoir l'augmentation considérable de la teneur cérébrale en amines caté-

chiques et en sérotonine après administration de D.O.P.A. et 5 H.T.P. chez le rat pré-traité par l'iproniazide ; mais ceci peut s'expliquer par une inhibition seulement partielle des décarboxylases.

Notre propos n'est pas d'ouvrir une discussion contradictoire, mais il nous a paru important de rapporter les observations ci-avant car elles amènent à formuler deux hypothèses :

1° Les I.M.A.O. accroissent la teneur globale des tissus en catécholamines et en sérotonine, mais n'augmentent peut-être pas le taux des amines libres. Ils pourraient bien plutôt s'opposer à leur libération comme tendrait à le faire penser leur action antagoniste vis-à-vis de la déplétion tissulaire en amines biogènes normalement provoquée par la réserpine.

Une telle conception revêt une importance toute particulière eu égard à certains effets cardio-vasculaires des I.M.A.O., action hypotensive en particulier.

2° On peut envisager à côté d'une accumulation tissulaire de catécholamines et de sérotonine en rapport avec l'inhibition de la mono-amine-oxydase, une certaine accumulation d'acides aminés précurseurs en rapport avec une inhibition partielle des D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylases, or ces acides aminés précurseurs semblent susceptibles d'exercer une certaine action analgésique [87].

VIII. ACTION ANALGÉSIQUE DE L'IPRONIAZIDE

Différentes méthodes ont permis de prouver que l'Iproniazide exerçait une faible action analgésique centrale, comparable à celle de la codéine [4].

RANDALL [87] a montré par ailleurs que les effets analgésiques périphériques du 5 H.T.P. et de la D.O.P.A. étaient augmentés par l'iproniazide.

Enfin SCHERBEL [95] a observé une potentialisation de l'action analgésique des corticoïdes et des antalgiques courants chez les rhumatisants chroniques traités par le Marsilid.

IX. ACTION DU MARSILID SUR LA DYNAMIQUE CARDIO-VASCULAIRE

Divers auteurs [3, 26, 75, 80] ont étudié les effets de l'Iproniazide sur la dynamique cardio-vasculaire. Leurs résultats sont dans l'ensemble assez homogènes malgré quelques discordances de détail.

Une étude très complète a été effectuée par CAHN et collaborateurs sur le chien anesthésié au nembutal ; après administration de 50 mg/kg d'Iproniazide, ils ont enregistré les résultats suivants :

- Diminution statistiquement significative :
 - de l'effort cardiaque total ;
 - de la résistance vasculaire périphérique ;
 - de la pression artérielle à la fémorale.
- Réduction à la limite de la signification statistique :
 - du volume de l'ondée systolique (avec tendance à la tachycardie) ;
 - du débit cardiaque ;
 - du débit coronaire (en rapport essentiellement avec la diminution de volume de l'ondée systolique malgré une baisse de la résistance vasculaire coronarienne).
- Par contre :
 - les variations du travail d'expulsion de l'ondée systolique, de l'efficacité du ventricule gauche étaient sans signification statistique.

Ces résultats recoupent sensiblement ceux des autres auteurs, sauf en ce qui concerne le débit coronaire que les autres chercheurs ont trouvé soit transitoirement augmenté, soit modifié de façon biphasique (réduction primaire, augmentation secondaire).

ACEVES et ses collaborateurs ont montré par ailleurs que le Marsilid n'avait d'effet sensible, ni sur la fréquence cardiaque, ni sur l'excitabilité, ni sur la conduction, ni sur la période réfractaire du muscle cardiaque.

X. ACTION DU MARSILID SUR LE MÉTABOLISME DU MYOCARDE [26]

Du point de vue métabolique, le Marsilid entraîne au niveau du myocarde :

1^o Une réduction de la consommation d'oxygène, mais sans modification du coefficient d'extraction, donc uniquement en rapport avec la baisse du débit coronaire.

2^o Une augmentation du quotient respiratoire : ce qui traduit une utilisation préférentielle des hydrates de carbone (essentiellement des lactates dans le cas présent).

XI. ACTION PROTECTRICE DE L'IPRONIAZIDE VIS-A-VIS DES EFFETS D'UNE OCCLUSION CORONARIENNE AIGUE EXPÉRIMENTALE [88]

REGELSON et ses collaborateurs ont étudié cette action chez le chien en état de veille.

Leur technique est la suivante :

1° Ils mettent d'abord en place, chez le chien anesthésié, les fils qui leur permettront ultérieurement, par une manœuvre simple, de réaliser une occlusion aiguë de la branche descendante antérieure de la coronaire gauche chez le chien non endormi.

2° Dans une première série de chiens non prémédiqués, la ligature artérielle coronaire entraîna la mort quasi immédiate par fibrillation ventriculaire de 7 chiens sur 12.

3° Dans une deuxième série de chiens pré-traités par le Marsilid (2 à 2,5 mg/kg et par jour), pendant les quatre jours qui précédèrent l'occlusion coronarienne :

- 3 chiens sur 14 seulement décédèrent immédiatement de fibrillation ventriculaire ;
- 4 moururent à retardement avant la vingt-quatrième heure ;
- 7 survécurent.

Ainsi l'Iproniazide semble protéger l'animal contre la fibrillation ventriculaire qui suit l'occlusion aiguë d'une grosse artère coronaire.

D'autres produits exercent une action analogue : le pentothal, la morphine, la réserpine, les ganglioplégiques entre autres.

L'interprétation du mécanisme protecteur prête bien entendu à discussion et les auteurs évoquent entre autres possibilités :

- une action de type ganglioplégique qui interromprait ou déprimerait le réflexe responsable de la fibrillation ;
- une relation de cause à effet avec l'inhibition de la monoamine-oxydase : les mêmes auteurs ont en effet constaté qu'il était possible chez le chien de prévenir la fibrillation ventriculaire après occlusion coronarienne aiguë par l'administration de noradrénaline, ce qui est en contradiction avec la réputation des catécholamines d'aggraver les accidents de thrombose coronaire [84].

XII. ACTION PROTECTRICE DE L'IPRONIAZIDE VIS-A-VIS DE L'ONDE DE LÉSION A LA VASOPRESSINE [26]

La vasopressine provoque chez le chien et le lapin une réduction du débit coronaire et l'apparition sur l'E.C.G. d'un tracé d'ischémie-lésion. Une heure après l'administration intra-veineuse de 100 mg/kg d'Iproniazide, l'injection intra-veineuse de 0,5 U/kg de vasopressine au lapin n'entraîne plus de signe d'ischémie-lésion sur l'E.C.G. que dans 50 % des cas et seize heures après que dans 25 % des cas.

L'Iproniazide semble donc capable de s'opposer aux modifications de l'E.C.G. dues à la constriction coronarienne (altération de T) et à celles d'origine métabolique (décalage de ST).

* *

B. — ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU MARPLAN

Sélectionné initialement en fonction d'une activité inhibitrice vis-à-vis de la mono-amine-oxydase supérieure à celle du Marsilid, le Marplan n'a pas encore donné lieu à la même efflorescence de travaux et de publications que le Marsilid.

On dispose cependant dès maintenant d'assez nombreux éléments de comparaisons sur le plan pharmacologique.

I. MÉTABOLISME DU MARPLAN (*)

Des études effectuées chez la souris avec du carbone marqué incorporé au noyau benzyl du Marplan ont montré que ce dernier est plus rapidement absorbé et éliminé que l'Iproniazide.

Le produit final de la dégradation de la fonction benzyl est excrété six fois plus rapidement que le terme ultime de la fonction isopropyl du Marsilid : ceci peut rendre compte de ses effets cliniques plus précoces.

II. ACTIONS ENZYMATIQUES

Le Marplan inhibe la mono-amine-oxydase plus fortement que l'Iproniazide.

In vitro, son action inhibitrice est sept fois plus marquée que celle du Marsilid [86].

En effet, les concentrations entraînant une inhibition de 50 % de la M.A.O. sont :

— pour le Marplan : 8×10^{-7} M

— pour le Marsilid : $5,3 \times 10^{-6}$ M

ce qui répond à une rapport d'activité de 1/7.

In vivo, le Marplan se révèle non plus 7 fois mais 33 fois plus actif que le Marsilid [86]. En effet, les E.D.50 en mg/kg (= dose

(*) Non publié ; études réalisées par les Laboratoires HOFFMANN-LAROCHE.

de produit entraînant une inhibition de 50 % de la M.A.O. cérébrale de l'animal prémédiqué) sont :

- pour le Marsilid : 25 mg/kg ;
- pour le Marplan : 0,75 mg/kg.

D'après RANDALL et BAGDON [86], l'action I.M.A.O. *in vivo* après administration de 2 mg/kg d'Isocarboxazide est maximum à la deuxième heure, puis décroît avec le temps, mais l'activité enzymatique normale n'est rétablie qu'après le vingt-cinquième jour.

L'administration d'une dose équivalente de Marsilid (50 mg/kg) exerce une action sensiblement aussi prolongée, mais l'effet maximal n'est obtenu qu'à la dix-huitième heure : l'action plus précoce du Marplan est en accord avec son absorption plus rapide, quant à la durée de l'inhibition enzymatique, on est tenté de la rapporter à l'irréversibilité de l'action I.M.A.O. et au délai nécessaire à la restauration du patrimoine enzymatique, ce qui rend compte de sa similitude avec les deux produits.

III. TRADUCTION BIOLOGIQUE DE L'INTERFÉRENCE DU MARPLAN AVEC LE MÉTABOLISME DES AMINES BIOGÈNES

Le Marplan tout comme l'Iproniazide entraîne une augmentation de la concentration tissulaire des amines biogènes [86].

Et si on en juge d'après l'augmentation du taux de la sérotonine cérébrale sous l'influence du Marplan, on constate que son action est 5,9 fois plus marquée que celle du Marsilid [107].

IV. ACTION ANTAGONISTE DE LA RÉSERPINE [86, 107]

Tout comme l'Iproniazide, le Marplan administré chez le rat avant la réserpine s'oppose à l'apparition des effets sédatifs de celle-ci et du ptosis réserpinique, et administré secondairement ne modifie plus les effets de ce psycho-sédatif.

A ce propos, il se montre sept fois plus actif que le Marsilid.

V. POTENTIALISATION DES EFFETS EXCITO-MOTEURS ET HYPERTHERMISANTS DU 5 H.T.P. ET DE LA D.O.P.A.

Tout comme l'Iproniazide, le Marplan potentialise les effets excito-moteurs et hyperthermisants du 5 H.T.P. et de la D.O.P.A. [86, 107] et se montre à ce point de vue, selon les auteurs :

- pour le 5 H.T.P., 20 à 30 fois plus actif ;
- pour la D.O.P.A., 17 à 20 fois plus actif que le Marsilid.

Si nous nous référons à l'interprétation proposée par Jeanne LÉVY à propos de cette action des I.M.A.O., nous sommes amenés à envisager pour le Marplan, comme pour le Marsilid, une action inhibitrice vis-à-vis des D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylases.

VI. ACTION DU MARPLAN SUR LA DYNAMIQUE CARDIO-VASCULAIRE [27]

Il ne modifie de façon statistiquement significative :

- ni l'effort cardiaque total ;
- ni l'efficacité du ventricule gauche (rapport travail sur énergie).

Il tend à diminuer la résistance vasculaire coronarienne et à augmenter le débit coronaire.

Mais surtout il réduit de façon statistiquement significative :

- le débit cardiaque ;
- le volume de l'ondée systolique ;
- le travail d'expulsion de l'ondée systolique ;
- la pression artérielle ;

et augmente :

- la résistance vasculaire périphérique ;
- ce qui limite l'importance de la chute de la pression artérielle.

VII. ACTION DU MARPLAN SUR LE MÉTABOLISME CARDIAQUE [27]

Il ne modifie pas le coefficient d'extraction en oxygène du ventricule gauche, mais la consommation myocardique en oxygène tend à augmenter parallèlement à l'augmentation du débit coronaire.

Il entraîne un appel accru au glycogène myocardique et une diminution de la consommation de lactates.

Il y a une rentrée myocardique en potassium.

VIII. ACTION PROTECTRICE VIS-A-VIS DES MODIFICATIONS E.C.G. SECONDAIRES A L'INJECTION DE VASOPRESSINE CHEZ LE LAPIN [27]

Le Marplan, à la dose de 10 mg/kg chez le lapin, exerce une action protectrice modérée vis-à-vis des modifications de T et de ST du type ischémie-lésion provoquées par une injection de vasopressine.

Cette action est plus nette vis-à-vis du décalage de ST que vis-à-vis de l'onde T de « suffocation » qui n'est supprimée que dans 20 % des cas.

C. — ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU TERSAVID

Comme le Marplan, le Tersavid a été sélectionné pour son activité I.M.A.O., mais n'a encore été l'objet que d'un nombre limité de publications.

I. ACTION I.M.A.O.

— *In vitro* [107], son activité I.M.A.O. n'est que les 2/10^e de celle du Marsilid, cette appréciation reposant comme pour le Marplan sur la comparaison des concentrations molaires des deux produits inhibant à 50 % une préparation de M.A.O.

— *In vivo*, par contre, le Tersavid exerce une action I.M.A.O. double de celle du Marsilid au niveau du myocarde et triple au niveau du cerveau.

Dans le foie, toutefois, cette action n'est plus que les 9/10^e de celle du Marsilid.

Ce jugement comparatif *in vivo* repose, comme pour le Marplan, sur la comparaison des E.D.50.

II. INTERFÉRENCE AVEC LE MÉTABOLISME DES AMINES BIOGÈNES IN VIVO [82]

Cette interférence se traduit, comme pour le Marplan et le Marsilid, par une montée des taux tissulaires des amines biogènes.

Chez le cobaye, l'injection intra-péritonéale seize heures avant le sacrifice des animaux, de 115 mg/kg de Tersavid entraîne :

a) Au niveau du myocarde, un accroissement de 18 à 26 % du taux de la noradrénaline (l'administration d'une dose équimoléculaire de Marsilid (100 mg/kg) provoque une ascension de 26 à 32 %).

b) Au niveau du tissu cérébral, on observe une ascension des taux :

— de la noradrénaline de 135 ± 15 % (contre 100 ± 8 % avec une dose équimoléculaire de Marsilid);

— de la sérotonine de 217 ± 17 % (contre 158 ± 19 % avec une dose équimoléculaire de Marsilid).

III. MODIFICATION DES EFFETS DE L'ADRÉNALINE

Si l'on en croit ACEVES et collaborateurs [3], le Tersavid ne modifie pas les effets de l'adrénaline sur la fréquence cardiaque, mais potentialise la réponse pressive à l'administration de 2 à 3 γ /kg d'adrénaline.

Cet effet du Tersavid est en opposition avec les constatations faites à propos du Marsilid, et avec la constatation d'une action adrénolytique *in vitro* vis-à-vis de la contraction adrénalinique de vésicules séminales isolées de rats [107].

IV. PRÉVENTION DES EFFETS DE LA RÉSERPINE [56, 107]

Tout comme l'Iproniazide et l'Isocarboxazide, le Tersavid administré avant la réserpine s'oppose à l'apparition des effets de celle-ci. Il se montre à ce point de vue trois fois plus actif que le Marsilid.

V. POTENTIALISATION DES EFFETS EXCITO-MOTEURS ET HYPERTHERMISANTS DE LA D.O.P.A. ET DU 5 H.T.P.

Nous n'avons pas notion d'une étude de l'antagonisme du Tersavid vis-à-vis de la potentialisation de la narcose par la dioxyphénylalanine et le 5-hydroxytryptophane, mais l'existence d'un tel antagonisme est vraisemblable puisque le Tersavid potentialise les effets excito-moteurs et hyperthermisants de ces deux acides aminés [107] :

- 4 fois plus que le Marsilid pour ce qui est de la D.O.P.A. ;
- 3,3 fois plus pour ce qui est du 5 H.T.P.

On peut donc envisager également à son propos une action inhibitrice sur les D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylase.

VI. ACTION SUR LA DYNAMIQUE CARDIO-VASCULAIRE [3, 26, 76]

Plusieurs auteurs ont étudié l'action du Tersavid sur la dynamique cardio-vasculaire, mais nous nous référerons surtout à l'étude réalisée par CAHN et collaborateurs [26] sur le chien anesthésié au nembutal, car cette équipe est la seule à avoir étudié successivement les effets cardio-vasculaires du Marsilid, du Marplan et du Tersavid dans des conditions expérimentales rigoureusement superposables.

D'après leurs résultats, le Tersavid entraîne :

- a) une baisse statistiquement significative :
 - de l'effort cardiaque total ;
 - de la pression artérielle mesurée à la fémorale ;
- b) une réduction à la limite de la signification statistique :
 - de l'efficacité du ventricule gauche ;
 - du volume de l'ondée systolique ;
 - du travail d'expulsion de l'ondée systolique ;
 - du débit cardiaque ;
 - et du débit coronaire ;
- c) par contre les variations :
 - de la résistance vasculaire périphérique ;
 - et de la résistance vasculaire coronarienne ;

étaient dans leur expérimentation dénuées de signification statistique.

Les effets du Tersavid sur la tension artérielle sont plus marqués que ceux du Marsilid, mais à l'inverse de ce qui se passe avec l'Ipro-niazide, la chute tensionnelle est plus en rapport avec la diminution de l'efficacité du ventricule gauche qu'avec une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

Par ailleurs, la réduction du débit coronaire signalée par CAHN n'a pas été retrouvée par tous les auteurs : nous avons déjà rencontré une telle discordance à propos du Marsilid.

Contrairement au Marsilid qui est sans effet sur la fréquence cardiaque, le Tersavid exerce une action bradycardisante en rapport avec une augmentation de la période réfractaire du système de conduction auriculo-ventriculaire et un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire [3].

VII. ACTION DU TERSAVID SUR LE MÉTABOLISME CARDIAQUE [26]

Du point de vue métabolique, le Tersavid entraîne au niveau du myocarde, comme le Marsilid :

- une réduction de la consommation d'oxygène sans augmentation du coefficient d'extraction, donc uniquement en rapport avec la baisse du débit coronaire :

- une augmentation du quotient respiratoire qui traduit l'utilisation préférentielle des hydrates de carbone (le myocarde faisant essentiellement appel au glycogène dans le cas du Tersavid).

VIII. ACTION PROTECTRICE DU TERSAVID VIS-A-VIS DES MODIFICATIONS DE L'E.C.G. SECONDAIRES A L'INJECTION DE VASOPRESSINE CHEZ LE LAPIN [26]

Tout comme le Marsilid et le Marplan, le Tersavid exerce une action protectrice vis-à-vis des signes électriques d'ischémie-lésion provoqués chez le lapin par l'injection de vasopressine.

* *

D. — RAPPEL COMPARATIF
DES DONNEES PHARMACOLOGIQUES EXPOSEES

INTERFERENCES AVEC LE METABOLISME
DES AMINES BIOGENES

(l'activité de l'iproniazide étant prise comme unité de référence)

	IPRONIAZIDE	MARPLAN	TERSAVID
Action I.M.A.O. :			
a) <i>In vitro</i>	1	7	0,2
b) <i>In vivo</i> :			
— cerveau	1	33	3
— cœur	1	8	2
— foie	1	1,8	0,9
Augmentation des amines tissulaires :			
a) Cœur :			
— Catécholamines	1		0,9
— Sérotonine	1		
b) Cerveau :			
— Catécholamines	1		1,35
— Sérotonine	1	5,9	1,45
Prévention des effets de la réserpine			
	1	7	3
Potentialisation des effets excitomoteurs :			
— D.O.P.A.	1	17	3,3
— 5 H.T.P.	1	30	4

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

	MARSILID	MARPLAN	TERSAVID
Fréquence cardiaque	0	0	—
Effort cardiaque total	—	±	—
Efficacité du V.G.	±	±	—
Travail-expulsion de l'ondée systolique	±	—	—
Volume de l'ondée systolique ..	—	—	—
Débit cardiaque	—	—	—
Débit coronaire	—	+	—
Résistance vasculaire corona- rienne	—	—	±
Pression artérielle fémorale	—	—	—
Résistance vasculaire périphé- rique	—	+	±
Modification du coefficient d'ex- traction de l'O ₂	0	0	0
Consommation d'O ₂	—	+	—
Quotient respiratoire	+	±	+

0 = effet nul

+ = augmentation

— = diminution

± = effet variable

Marsilid, Marplan et Tersavid exercent une action I.M.A.O. *in vitro* et *in vivo*.

L'importance de l'inhibition de la mono-amine-oxydase *in vivo* varie d'un organe à l'autre et n'est pas directement proportionnelle à l'activité I.M.A.O. *in vitro* pour un composé donné ; c'est ainsi que :

— pour l'action I.M.A.O. *in vitro* :

Marplan > Marsilid > Tersavid ;

tandis que :

— pour l'action I.M.A.O. *in vivo* :

Marplan > Tersavid > Marsilid.

Parmi les effets pharmacologiques ou biologiques rapportés :

— l'augmentation du taux des amines catéchiques et indoliques tissulaires ;

- la prévention des effets de la réserpine ;
- et la potentialisation des effets excito-moteurs de la D.O.P.A. et du 5 H.T.P. ;

varient d'un composé à l'autre dans le même sens que l'action I.M.A.O. *in vivo*, ce qui suggère une relation de cause à effet.

Cette relation est évidente pour ce qui est de l'augmentation du taux des amines tissulaires normalement détruites par la M.A.O.

Pour les deux autres effets, des arguments solides semblaient également permettre de l'affirmer, puisque l'administration préalable d'I.M.A.O. prévient la chute du taux des amines tissulaires sous l'influence de la réserpine et entraîne une élévation inhabituelle de ce taux après administration au sujet d'expérience des acides aminés précurseurs de ces amines.

Mais certaines observations tendent à prouver que les amines catéchiques et indoliques possèdent des propriétés sédatives et que seuls leurs acides aminés précurseurs exercent une action stimulante centrale.

Par ailleurs, les I.M.A.O. semblent inhiber les D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylases et s'opposer à la décharge d'amines libres.

Aussi peut-on penser que la prévention des effets de la réserpine est en rapport avec une inhibition de la libération des amines tissulaires, et la potentialisation des effets excito-moteurs des acides aminés précurseurs avec un retard de la destruction de ceux-ci.

L'existence d'une action ganglioplégique des I.M.A.O. en clinique est des plus douteuses car, expérimentalement, il faut avoir recours à la perfusion directe d'un ganglion pour obtenir un tel effet.

Par contre, l'existence d'une action adrénolytique non négligeable est certaine pour le Marsilid, tant *in vitro* qu'*in vivo*, plus douteuse pour le Tersavid bien qu'on la retrouve *in vitro* à forte concentration.

Mais, en dehors d'une action adrénolytique, tous les trois sont peut-être susceptibles de déprimer les transmissions adrénérgiques par deux autres mécanismes :

1° par diminution de la sensibilité des récepteurs déjà surchargés en catécholamines à une décharge d'adrénaline (bien que le Tersavid augmente la réponse pressive à l'adrénaline dans certaines conditions expérimentales) ;

2° par inhibition des décharges de catécholamines libres.

Sur le plan des effets cardio-vasculaires, les trois produits :

- exercent une action inotrope négative (plus nette pour le Tersavid qui abaisse de façon statistiquement significative et l'ef-

fort cardiaque total et le travail d'expulsion de l'ondée systolique et l'efficacité du ventricule gauche) ;

- diminuent le volume de l'ondée systolique et le débit cardiaque ;
- ont une action variable et discutable sur le débit coronaire ;
- abaissent la tension artérielle, mais les facteurs jouant dans la chute tensionnelle varient dans une certaine mesure d'un dérivé à l'autre : l'Iproniazide paraissant agir essentiellement en abaissant la résistance vasculaire périphérique, le Tersavid diminuant surtout l'efficacité du ventricule gauche, et les effets hypotenseurs du Marplan restant modérés du fait du balancement entre l'effet inotrope négatif et l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique.

Ces constatations expliquent sans doute, du moins partiellement, les différences observées en clinique quant aux effets tensionnels de ces trois I.M.A.O.

Leur action sur la fréquence cardiaque et la conduction myocardique est variable :

- le Marplan et le Marsilid n'ont pas ou peu d'effet ;
- tandis que le Tersavid ralentit le cœur et augmente le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

L'action sur le métabolisme cardiaque est du même type pour les trois produits :

- ils l'orientent vers une utilisation préférentielle des hydrates de carbone ;
- leurs effets différents sur la consommation d'oxygène ne tiennent qu'à des variations en sens inverse du débit coronaire et non à une différence d'action fondamentale.

CAHN fait remarquer que la réduction de l'effort cardiaque, l'hypotension sans tachycardie compensatrice, la réduction du débit coronaire sans augmentation du coefficient d'extraction de l'oxygène par le myocarde semblent indiquer que le cœur est à l'abri des mécanismes régulateurs habituels, en fait il semble surtout à l'abri des mécanismes régulateurs adrénérquiques.

Cette constatation pourrait fournir une explication satisfaisante de certains effets des I.M.A.O., telle la protection vis-à-vis de la fibrillation ventriculaire lors d'une occlusion coronarienne aiguë expérimentale.

Il est indéniable enfin que les trois I.M.A.O. étudiés augmentent la tolérance du myocarde à l'hypoxie comme en témoigne leur action protectrice vis-à-vis des signes électriques d'ischémie-lésion normalement provoqués par une injection de vasopressine chez l'animal.

DISCUSSION

Parmi les données pharmacologiques et cliniques exposées nous allons maintenant analyser quels sont les éléments susceptibles de nous fournir une interprétation des effets thérapeutiques des I.M.A.O. dans l'angine de poitrine.

I. MODIFICATIONS DU DÉBIT CORONAIRE

Les modifications du débit coronaire variables d'un composé à l'autre et variables dans le temps pour un même composé ne peuvent pas rendre compte de l'action clinique.

Il faut d'ailleurs faire le procès des médicaments dits « vasodilatateurs coronariens », car l'obtention d'une telle dilatation semble bien problématique chez un angineux aux coronaires sclérosées et athéromateuses. C'est pourquoi beaucoup d'auteurs pensent que même les produits dont la réputation de vasodilatateurs coronariens est la mieux établie, tels les dérivés nitrés, agissent en réalité par un tout autre mécanisme.

II. ACTION I.M.A.O. ET AUGMENTATION DES AMINES TISSULAIRES

Si on se réfère aux travaux de RAAB [84], les catécholamines auraient, chez un animal en état d'hypoxie, un effet désastreux au niveau du myocarde, provoquant l'apparition de zones de nécrose et prédisposant à la survenue d'une fibrillation ventriculaire.

Les catécholamines, d'après RAAB, augmenteraient la consommation d'oxygène du myocarde, entraînant en cas d'hypoxie un épuisement prématuré des réserves oxygénées, donc l'anoxie et la nécrose.

Du point de vue clinique, l'intensité de la douleur de l'infarctus du myocarde et l'étendue de la nécrose seraient en partie conditionnées par l'importance de la décharge de catécholamines à partir de la sur-

rénale ; une décharge adrénalinique massive favoriserait la formation d'infarctus disséminés.

Cette conception n'est pas confirmée par tous les auteurs. REGELSON et ses collaborateurs [88] ont au contraire observé, à l'occasion de leurs expériences d'occlusions coronariennes aiguës chez l'animal, une action protectrice de la noradrénaline vis-à-vis de la fibrillation ventriculaire, et l'étendue de la nécrose ne leur a pas paru modifiée par l'administration de cette amine.

Pour compliquer le problème, certains auteurs admettent les théories de RAAB mais pensent que seules les amines libres sont nocives (les constatations de RAAB concernant les effets d'un apport d'amines exogènes) et, pour que l'action des I.M.A.O. ne soit pas en contradiction avec les observations de RAAB, ils reprennent l'hypothèse selon laquelle ces produits s'opposeraient à la décharge d'amines libres.

Il est donc difficile actuellement de préciser si l'inhibition de la M.A.O. et l'augmentation des amines tissulaires joue un rôle dans les effets thérapeutiques des I.M.A.O.

III. ACTION ANALGÉSIQUE PROPRE DES I.M.A.O.

Le Marsilid potentialise les effets analgésiques périphériques de la D.O.P.A. et du 5 H.T.P. et d'autre part semble inhiber les D.O.P.A. et 5 H.T.P. décarboxylases, donc favoriser l'accumulation tissulaire des deux corps.

Toutefois, nous pensons que ces deux constatations n'ont vraisemblablement qu'un lointain rapport avec ses effets cliniques en cardiologie.

Plus intéressante à retenir est l'existence d'une action analgésique centrale comparable à celle de la codéine, mais on ne peut prêter à cette action qu'un rôle accessoire sur le plan thérapeutique.

IV. ACTION ANTI-ADRÉNERGIQUE

Nous avons dit que les I.M.A.O., et surtout le Marsilid, semblaient déprimer les transmissions nerveuses adrénériques et d'une façon plus générale les effets d'une décharge d'adrénaline.

Il en résulte un isolement relatif du cœur qui supprime certains réflexes régulateurs nocifs en cas d'hypoxie et minimise les risques de fibrillation ventriculaire au décours d'un infarctus.

Il est possible que ce mécanisme intervienne également pour inhiber la transmission de la douleur angineuse : nous savons en effet peu de

chose des voies de conduction de cette douleur si ce n'est qu'elles suivent les voies afférentes du système nerveux végétatif, et il n'est pas impossible que le médiateur chimique de cette voie nerveuse soit l'adrénaline.

V. ACTION SUR LA DYNAMIQUE CARDIO-VASCULAIRE

Si les effets inotropes négatifs observés expérimentalement ont quelque importance en clinique, ils concourent sans aucun doute à permettre au myocarde de s'adapter plus facilement à une privation d'oxygène.

Toutefois ils ne sont pas suffisants pour expliquer l'action thérapeutique, sinon on comprendrait mal que le Tersavid, qui exerce l'effet inotrope négatif le plus marqué, ne soit pas cliniquement le plus actif.

VI. ACTION SUR LE MÉTABOLISME CARDIAQUE

L'utilisation préférentielle des hydrates de carbone tend à assurer au myocarde un meilleur rendement énergétique pour une moindre consommation d'oxygène, donc à améliorer sa tolérance à l'hypoxie. Les effets métaboliques des I.M.A.O. sont donc dans une certaine mesure susceptibles d'expliquer leur action antalgique et la protection exercée contre l'apparition de signes d'ischémie-lésion lors d'une épreuve d'effort chez le coronarien ou après injection de vasopressine chez le lapin.

VII. ACTION PSYCHOTONIQUE ET ANTIDÉPRESSIVE

Nous ne pensons pas que cet effet sur le psychisme intervienne d'une manière décisive dans les améliorations cliniques observées en cardiologie, mais il doit tout de même être pris en considération.

L'amélioration du tonus psychique chez ces déprimés que sont presque toujours les coronariens contribue certainement à minimiser le déclenchement psychogène des crises et l'importance subjective que le malade accorde à sa douleur.

L'absence d'action psychotonique chez le Tersavid conditionne peut-être en partie sa moindre efficacité thérapeutique.

VIII. DÉLAI D'ACTION ET PERSISTANCE DES EFFETS

Le développement de notre discussion semble suggérer que l'action thérapeutique des I.M.A.O. relève de la juxtaposition de plusieurs

mécanismes dont la mise en jeu simultanée demande une certaine diffusion et une certaine accumulation préalable du médicament, d'où un temps de latence avant l'apparition des effets cliniques plus ou moins long selon le métabolisme du produit en cause.

La persistance transitoire de l'amélioration après cessation du traitement peut sans doute s'expliquer par une lente libération du produit accumulé, mais d'autres facteurs sont également susceptibles d'intervenir. Si nous nous rappelons l'irréversibilité de l'inhibition de la M.A.O. et si nous admettons que les modifications du métabolisme cardiaque résultent de l'inhibition de certains systèmes enzymatiques, on peut envisager l'intervention dans la persistance des effets du délai de restauration du patrimoine enzymatique du myocarde.

IX. VARIABILITÉ DES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Nous avons vu que les données pharmacologiques susceptibles de nous fournir une explication de l'action thérapeutique des I.M.A.O. n'étaient pas univoques et que chacune d'elles ne revêtait pas la même importance relative d'un composé à l'autre.

On peut envisager par ailleurs que cette importance relative varie également d'un sujet à l'autre en fonction de son tonus végétatif de base, de son patrimoine enzymatique, etc...

Vue sous un tel angle, la variabilité des résultats, non seulement d'un composé à l'autre, mais aussi d'un sujet à l'autre, n'est plus pour étonner.

X. EFFETS SECONDAIRES

1) *Action hypotensive :*

Elle peut s'expliquer par l'intervention de divers facteurs :

- action adrénolytique ;
- diminution de la sensibilité des récepteurs aux catécholamines ;
- peut-être inhibition des décharges de catécholamines par le sympathique et les surrénales ;
- baisse d'efficacité du ventricule gauche ;
- baisse de la résistance vasculaire périphérique, l'importance relative de chaque facteur variant d'un composé à l'autre ce qui rend compte des différences observées en clinique.

L'action hypotensive plus marquée avec prédominance orthostatique du Marsilid s'explique très bien par son action adrénolytique et la baisse de la résistance vasculaire périphérique qu'il provoque.

Le peu d'effet tensionnel du Tersavid est en accord avec son action réduite sur la résistance vasculaire périphérique, son action inotrope négative étant insuffisante pour occasionner une chute tensionnelle sensible aux doses utilisées en clinique.

Quant aux effets tensionnels modérés du Marplan, ils semblent résulter d'une augmentation paradoxale de la résistance vasculaire périphérique.

2) *Autres effets secondaires :*

Nous ne reviendrons pas sur ceux qui résultent d'une perturbation du métabolisme de la vitamine B6.

Pour les autres dont l'association à l'hypotension a fait évoquer une origine ganglioplégique par les cliniciens, car ils semblent relever, les uns d'une action sympatholytique, les autres d'une action vagolytique ou sympathomimétique, on peut envisager pour les expliquer des variations locales des effets des I.M.A.O., mais leur discussion sort du cadre de cette thèse que nous voulons limiter à l'analyse des seuls effets cardiovasculaires de ces produits.

CONCLUSION

L'action antalgique des I.M.A.O. dans l'angine de poitrine n'est pas une action univoque relevant de la seule inhibition de la mono-amine-oxydase. Elle semble plutôt la résultante d'effets biologiques complexes dont l'importance relative varie d'un composé à l'autre et peut-être aussi dans une certaine mesure d'un sujet à l'autre.

Ceci expliquerait que les effets thérapeutiques ne soient pas pour chaque produit parallèles à l'inhibition de la mono-amine-oxydase et que les malades ne réagissent pas tous de la même manière au traitement.

On doit retenir au premier chef pour expliquer cette action antalgique une amélioration de la tolérance du myocarde à l'hypoxie en rapport :

- 1° Dans une faible mesure avec l'effet inotrope négatif de ces médicaments.
- 2° Surtout avec une modification du métabolisme myocardique (entre autre utilisation préférentielle des hydrates de carbone) permettant un meilleur rendement énergétique pour une moindre consommation d'oxygène.

Il faut envisager également l'intervention d'une action antalgique plus directe en rapport :

- 1° Avec un effet analgésique central plus ou moins important selon les composés.
- 2° Peut-être avec la dépression d'une transmission adrénérergique de la douleur.

L'action psychotonique et antidépressive des I.M.A.O. ne doit pas non plus être négligée car elle joue certainement pour diminuer le déclenchement psychogène des crises et l'importance subjective accordée par le malade à sa douleur.

Les données pharmacologiques exposées nous montrent encore que l'action thérapeutique de ces produits ne se limite vraisemblablement

pas à une simple action antalgique, ils semblent également capables lors d'une obstruction coronarienne aiguë de protéger le cœur contre les troubles du rythme et la fibrillation ventriculaire (en le mettant à l'abri de certains mécanismes réactionnels) et, en cas d'ischémie, de minimiser les effets de l'hypoxie et de remédier aux troubles de l'électrogénèse cardiaque (par modification du métabolisme cardiaque).

Ils exerceraient donc dans l'angine de poitrine non seulement une action antalgique que tout le monde reconnaît, mais aussi une action protectrice vis-à-vis des répercussions myocardiques de l'hypoxie, ce qui est loin d'être admis par tous à l'heure actuelle.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
JEANNE LEVY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ABAZA (A.) et RUTLISBERGER (P.A.). — « L'Iproniazide et les autres inhibiteurs de la mono-amino-oxydase dans le traitement de l'angine de poitrine. » *Presse Médicale*, 1960, 25, 963-966 ; 1960, 27, 1049-1052.
2. ABRAMS (W.B.), LEWIS (D.W.), BECKER (M.C.). — « Preliminary report on Marplan and Ro₄-1634 in the treatment of angina pectoris. » *Communication faite au Symposium sur les catécholamines dans la pathologie cardio-vasculaire*, Burlington, 23-26 août 1959.
3. ACEVES (J.), PULIDO (P.) and MENDEZ (R.) — « The comparative action of Marsilid and its derivative Tersavid upon the cardiovascular system. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 29-44.
4. BACHTOLD (H.), PLETSCHER (A.). — « Einfluss von Isonikotinsäure-hydraziden auf den Verlauf der Körpertemperatur nach Reserpin, Monoaminen und Chlorpromazin. » *Experientia*, 1957, 13, 163.
5. BALZER (H.) and HOLTZ (P.) — « Beeinflussung der Wirkung biogener Amine durch Hemmung des Aminooxydase. » *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1956, 227, 547-558.
6. BARRERA (J.A.) et TURIELLA (R.G.). — « Tratamiento del síndrome anginoso. » *Prensa Med. Argent.*, 1958, 45, 1560 ; 1959, 96, 111.
7. BENSON (W.M.), STEFKE (P.L.), ROE (M.D.) — « Pharmacologic and toxicologic observations on hydrazine derivatives of isonicotinic acid (Rimifon, Marsilid). » *Amer. Rev. Tubercul.*, 1952, 65, 376-391.
8. BERNHEIM (M.H.). — « Tyramine oxydase, a new enzyme system in liver. » *Biochem. J.*, 1928, 22, 968-979.
9. BESENDORF (H.) and PLETSCHER (A.). — « Beeinflussung zentraler Wirkungen von Reserpin und 5-Hydroxy-tryptamin durch Isonicotinsäure-hydrazide. » *Helvet. Physiol. und Pharmacol. Acta*, 1956, 14, 383-390.
10. BIEL (J.H.), NUHFER (P.A.) and CONWAY (A.C.). — « Structure and activity relationships of mono-amine-oxydase inhibitors. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 568-583.

11. BINDA (G.), FASOLI (A.). — « Sobre la accion de la isonicotinil-isopropilidrazine en la angina de pecho. » *Cardiologica*, 1958, 17, 119.
12. BLASCHKO (H.), RICHTER (D.), SCHLOSSMANN (H.). — « The inactivation of Adrenaline. » *J. Physiol.*, 1937, 90, 1-17.
13. BLASCHKO (H.). — « Amine oxydase and amine metabolism. » *Pharmacol. Rev.*, 1952, 4, 415-458.
14. BLOOM (N.). — « The treatment of angina pectoris with Marplan. » *Virginia Medical Monthly*, janvier 1960, 87, 22.
15. BOGDANSKI (D.F.), WEISSBACH (H.) and UNDENFRIEND (S.). — « The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan-decarboxylase and mono-amine-oxydase in brain. » *J. Neurochem.*, 1957, 1, 272-278.
16. BOSWORTH (D.M.), WRIGHE (H.A.) and FIELDING (J.W.). — « The treatment of bone and joint tuberculosis: effect of 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine. » *J. Bone and Joint Surg.*, 1912, 34 A, 761-771.
17. BOSWORTH (D.M.), WRIGHT (H.A.), FIELDING (J.W.) and WILSON (H.J.). — « The use of Iproniazid in the treatment of bone and joint tuberculosis. » *J. Bone and Joint Surg.*, 1953, 35 A, 577-588.
18. BOSWORTH (D.M.) and FIELDING (J.W.). — « Chemotherapy in certain forms of juvenile tuberculosis. *N.Y. St. J. Med.*, 1954, 54, 2327-2329.
19. BOSWORTH (D.M.), FIELDINN (J.W.), ACOSTA (M.G.) and DEMAREST (L.M.). — « Use of Iproniazid in non tuberculous bone and joint infections. » *J.A.M.A.*, 1955, 157, 132-136.
20. BRODIE (B.B.), PLETSCHER (A.), SHORE (P.A.). — « Possible role of serotonin in brain function and in Reserpine action. » *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 1956, 116, 9.
21. BRODIE (B.B.), SPECTOR (S.) and SHORE (P.A.). — « Interaction of mono-amine-oxydase inhibitors with physiological and biochemical mechanisms in brain. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 609-617.
22. BRODIE (B.B.). — « Selective release of norepinephrine and serotonin by reserpine-like compounds. » *Dis. of Nerv. Syst.*, mars 1960, vol. XXI, sect. 2, n° 3 suppl., 107-111.
23. BURN (J.H.), MACMILLAN (W.H.), RAND (M.J.). — *Communication au I^{er} Symposium sur l'influence des catécholamines en pathologie cardio-vasculaire*, Burlington Vermont, 23-26 août 1959. *Presse Médicale*, 1959, 61, 2357.
24. CAHEN (P.), FINAS (Ch.), FROMENT (R.). — « Essai thérapeutique de l'Iproniazide dans l'angor coronarien. » *Lyon Médical*, septembre 1959, t. CCII, n° 37, 411-420.

25. CAHEN (P.), FINAS (Ch.) et FROMENT (R.). — « Indications et contre-indications des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (Iproniazide et Ro₄ 1.634) dans le traitement de l'angor coronarien. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 103-111.
26. CAHN (J.) et HÉROLD (M.). — « Recherches préliminaires sur les effets pharmacologiques et biochimiques des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase sur le cœur. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 52-74.
27. CAHN (J.), HÉROLD (M.), VON HOLTEN-BAMBERGER (I.), KABACOFF (O.), ALANO (J.), BARRE (M.). — « Etude du Ro₅ 0831/1 sur le métabolisme cardiaque du chien. » *VI^e Congrès International sur les Maladies des Organes Thoraciques de l'« American College of Chest Physicians »*, Vienne (Autriche), 28 août-1^{er} septembre 1960.
28. CASELLAS BERNAT (A.). — « Premiers résultats obtenus dans le traitement de la douleur coronaire avec le Tersavid (Ro₄-1.634). » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 111-117.
29. CESARMAN (T.). — « Serendipita y angina de pecho. Informe preliminar sobre un hallazgo terapeutico. » *Arch. del Inst. de Card. de Mexico*, septembre-octobre 1957, t. 27, n° 5, pp. 563-580.
30. CESARMAN (T.). — « Iproniazid in cardiovascular therapy, with special reference to its action in angina pectoris and blood pressure. » *Ann. N.Y. Ac. of Sci.*, septembre 1959, 80, 3, 988-1008.
31. CHESSIN (M.), KRAMER (E.R.) and SCOTT (C.C.). — « Modifications of the pharmacology of Reserpine and Serotonine by Iproniazid. » *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1957, 119, 453.
32. CHESSIN (M.), DUBNICK (B.), LEESON (G.) and SCOTT (C.C.). — *Ann. N.Y. Ac. of Sci.*, septembre 1959, 80, 3, 597-608.
33. CHORINE. — « Action de l'amide nicotinique sur les bacilles du genre mycobactérium. » *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1945, 220, 150.
34. CHRISTIN (P.). — « A propos de quelques essais thérapeutiques au phosphate d'Iproniazide (Marsilid) dans l'angine de poitrine. » *Cardiologia*, 1959, suppl. vol. 35, 11-16.
35. CORNE (S.J.) and GRAHAM (J.D.P.). — « The effect of inhibition of amine-oxydase *in vivo* in administered Adrenaline, Noradrenaline, Tyramine and Serotonine. » *J. Physiol.*, 1957, 135, 339-349.
36. COSSIO (P.). — « Tratamiento de la angina de pecho y de otros dolores isquemicos por el fosfato de Iproniazida. » *Prensa Medica Argentina*, 1957, vol. 44, n° 35, 2679-2693.
37. COSSIO (P.). — « The treatment of angina pectoris and other muscular pain due to ischemia with Iproniazid and Isoniazid. » *Amer. Heart Journ.*, juillet 1958.

38. COSSIO (P.). — « Contribution of Iproniazid to the treatment of angina pectoris. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 1009-1015.
39. DALLA VOLTA (S.). — « Tersavid (Ro₄ 1.634) in the treatment of angina pectoris: preliminary report. » *Cardiologia*, 1960, suppl. III, vol. 37, 121-131.
40. DIGHIERO (J.), HAZAN (J.), AGUIRRE (C.V.) and RUDOLF (J.). — « Clinical trials of some Iproniazid derivatives in angina pectoris. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 157-165.
41. DOMAGK. — « Ueber eine neue gegen Tuberkelbazillen *in vitro* virksame Verbindungsklasse. » *Naturwissenschaften*, 1946, 33, 316.
42. DUBNICK (B.), LEESON (G.A.), PHILLIPS (G.E.). — *Fed. Proc.*, 1959, 18, 218.
43. EMANUEL (R.W.). — « Tersavid (Ro₄ 1.634). A clinical trial in 35 cases of severe angina. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 131-137.
44. EMELE (J.F.), SHANAMAN (J.E.) and WARREN (M.R.). — *Fed. Proc.*, 1959, 18, 387.
45. ENDTE (K.). — « Ein neuer Weg in der Behandlung der Angina Pectoris. » *Wiener Med. Wochnschr.*, 1959, 109, 792.
46. FAUDA (C.), CANDIANI (C.). — « L'uso dell'Iproniazid nella terapia dell'angina di petto. » *Minerv. Med.*, juin 1959, 50, 1924.
47. FERRERO (C.). — « Iproniazide (Marsilid) et angine de poitrine rebelle. » *Therap. Umschau*, 1959, 16, 169.
48. FOX. — « Synthetic tuberculostatic show promisc. » *Chem. Engin. News*, 1951, 29, 3963.
49. FURCHTGOTT (R.F.), WEINSTEIN (P.), HUBL (H.), BOZORGMEHRI (P.) and MESENDICK (R.). — *Fed. Proc.*, 1955, 14, 341-342.
50. GALICER (R.F.). — « Considerationes sobre el tratamiento de la angina de pecho con el fosfato de Iproniazida. » *Prensa Medica Argent.*, novembre 1958, 45, 3737.
51. GERBAUX (A.), LENÈGRE (J.). — « Traitement comparé de l'angine de poitrine par l'Iproniazide et le Tersavid. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 165-182.
52. GERTNER (S.B.). — « Ganglionic block and monoamine-oxydase inhibitors. » *Nature*, 1959, 183, 750-751.
53. GERTNER (S.B.). — *Fed. Proc.*, 1959, 18, 393.
54. GREIG (M.E.), WALK (R.A.) et GIBBONS (A.J.). — « The effects of three tryptamine derivatives on serotonin metabolism *in vitro* and *in vivo*. » *J. Pharmacol.*, 1959, 127, 110.

55. GRIESEMER (E.C.), BAROKY (J.), DRAGSTEDT (C.A.), WELLS (J.A.), ZELLER (E.A.). — « Potentiating effect of Iproniazid on the pharmacological action of sympathomimetic amines. » *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 699-701.
56. GRIESEMER (E.C.), DRAGSTEDT (C.A.), WELLS (J.A.) and ZELLER (E.A.). — « Adrenergic blockade by Iproniazid. » *Experientia*, 1955, 182-183.
57. GRIFFITH (G.C.). — « A study of the mono amine oxydase inhibitors on anginal patients. » *Clinical Medicine*, septembre 1959, 6, 9, 1555-1557.
58. GRUNBERG and LEIWANT. — « Antitubercular activity *in vivo* of Nicotin-aldehyde-thiosemicarbazone and its isomers. » *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1951, 77, 47.
59. GRUNBERG and SCHNITZER. — « Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in experimental tuberculosis of mice. » *Quart. Bull. Sea View Hosp.*, 1952, 13, 3.
60. HOLZMANN (M.). — « Marsilid bei angina pectoris. » *Cardiologia*, 1959, suppl. vol. 35, 17-37.
61. HORITA (A.), GOGERTY (H.J.). — « The pyretogenic effect of 5 hydroxy-tryptophan and its comparison with that of L.S.D. » *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 122, 195-200.
62. HUANT. — « Note sur l'action de très fortes doses d'amide nicotinique dans les lésions bacillaires. » *Gazette des Hôpitaux*, 15 août 1945, n° 16.
63. ISLER (U.). — « Zur "Marsilid". Behandlung bei Angina pectoris und peripheren durch blutungstörungen. » *Cardiologia*, 1959, suppl. vol. 35, 38-46.
64. JOUVE (A.), MERCIER (J.), SERRADIMIGNI (A.), GÉRIN (J.). — « Le traitement des angines de poitrine rebelles à l'Iproniazide. » *Sud Méd. et Chir.*, mars 1959, vol. 94, n° 2443, 7712-7720.
65. KAMIJO (K.), KOELLE (G.B.) and WAGNER (H.H.). — « Modification of the effects of sympathomimetic amines and adrenergic nerve stimulation by I.I.H. and I.N.H. » *J. Pharmacol.*, 1956, 117, 213-227.
66. KOECHLIN (B.) and ILIEV (V.). — « The metabolism of Iproniazid. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 864-872.
67. LEDERBOGEN (K.) und RAUSH (Fr.). — « Iproniazid (Marsilid) beim therapeutisch schwerbeeinflussbaren Angina Pectoris Syndrom. » *Münch. Med. Wochenschr.*, 1959.
68. LEUSEN (I.). — « Discussion of the paper of Crumpton. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, vol. 80, 3, 963-968.
69. LEUSEN (I.). — « Pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. » *Cardiologia*, 1960, suppl. E, vol. 37, 18-29.

70. LEVADITI, GIRARD, VAISMAN et RAY. — « Comparaison entre le G 469 de Girard et le TB₁ de Domagk du point de vue de leur activité antituberculeuse chez la souris. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1951, 145, 60.
71. LÉVY (J.) et MICHEL-BER (E.). — « Hypothèse sur les mécanismes d'action des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase au niveau du système nerveux central. » *Note présentée à l'Académie des Sciences*, séance du 4 janvier 1960.
72. LOZADA (B.B.) et coll. — « La Iproniazida en la angina de pecho y en la claudication intermitente. » *Semana Medica*, 24 juillet 1958.
73. MASTER (A.M.), DONOSO (E.). — « Iproniazid in the anginal syndrome due to coronary disease. » *Annals of the N.Y. Ac. of Sci.*, septembre 1959, 80, 3, 1020-1038.
74. MAYER et NALLY. — *Schr. Monat. Chem.*, 1912, 33.
75. MERCIER (F.), JOUVE (A.), GAVEND (M.), GAVEND (M.R.), GÉRIN (J.) et MERCIER (J.). — « Action énergétique et métabolique cardiaque de l'Iproniazide Marsilid. » *Société de Biologie de Marseille*, séance du 21 novembre 1958.
76. PELLMONT (B.). — « Pharmakologische Untersuchungen mit Tersavid (Ro₄-1.634) unter besonderer Berücksichtigung der Kreislaufdynamik. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 44-52.
77. PINES (I.). — « Sur les applications de l'Iproniazide dans la clinique cardiologique. » *Lyon Méd.*, septembre 1959, 202, 403.
78. PLANTA (P. von). — « Ueber die Wirkung von Tersavid (Ro₄ 1.634) bei Angina Pectoris. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 218-225.
79. PLETSCHER (A.). — « Einfluss von Isopropyl-isonikotinsäurehydrazid auf den Katecholamingehalt des Myokards. » *Experientia*, février 1958, vol. 14, n° 2, 73-74.
80. PLETSCHER (A.) and PELLMONT (B.). — « Biochemical and pharmacologic actions of Marsilid on the heart. » *J. of Cl. and Exp. Psychopathol.*, avril-juin 1958, suppl. I, 163-168.
81. PLETSCHER (A.). — « Significance of mono amine oxydase inhibition for the pharmacological and clinical effects of hydrazine derivatives. » *Ann. N.Y. Ac. of Sci.*, septembre 1959, 80, 3, 1039-1045.
82. PLETSCHER (A.), GEY (K.F.) und THÖLEN (H.). — « Ueber monoaminstoffwechsel nach Tersavid un mögliche Beziehungen zur Angina Pectoris. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 11-18.
83. POPPER (H.). — « Hepatic injury in patients who have received Iproniazid. » *Ann. N.Y. Ac. of Sci.*, septembre 1959, 80, 3, 928-938.

84. RAAB (W.). — « The adrenergic-cholinergic control of cardiac metabolism and function. » *Adv. Cardiol.*, Basle - New York, S. Karger, 1956, 1-65.
85. RANDALL (L.O.) and BAGDON (R.E.). — « Toxicology of Marsilid and other amine oxydase inhibitors. » *Dis. Nerv. Syst.*, décembre 1958, 19 (12), 539-540.
86. RANDALL (L.O.) and BAGDON (R.E.). — « Pharmacology of Iproniazid and other mono amine oxydase inhibitors. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 626-643.
87. RANDALL (L.O.), KAPPELL (B.), CALLAHAN (C.K.), GOWER (M.), KOLAR (E.) and ILIEV (V.). — « The central stimulant and analgesic activity of Iproniazid and other amine oxydase inhibitors. » In preparation. Cité par ZBINDEN, *Dis. of Nerv. Syst.*, mars 1960, suppl. XIX, 3, 89-100.
88. REGELSON (W.), HOFFMEISTER (F.S.) and WILKENS (H.). — « Effect of Iproniazid on survival in the dog following acute coronary occlusion. » *Ann N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 981-988.
89. RIVIER (J.L.), DUCHOSAL (P.W.). — « Iproniazide (Marsilid) et angine de poitrine. » *Cardiologia*, 1959, suppl. vol. 35, 46-55.
90. RIVIER (J.L.), ODIER (J.) et DUCHOSAL (P.W.). — « Notre expérience avec le Tersavid dans le traitement de l'angine de poitrine. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 271-277.
91. ROBITZEK (E.H.), SELIKOFF (K.F.) and ORNSTEIN (G.G.). — « Chemotherapy of human tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. » *Quart. Bull. Sea View Hosp.*, 1952, 13, 27-51.
92. ROSEN (F.). — « The relationship of certain vitamin deficiencies to the toxicity of Iproniazid. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 885-897.
93. ROSENBLATT (M.B.). — « Iproniazid hepatitis. » *N.Y. St. Jour. Med.*, 1958, 58, 3680.
94. SCHAUB (F.). — « Therapeutische Erfahrungen mit Tersavid bei Angina Pectoris. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 246-254.
95. SCHERBEL (A.L.). — « Clinical experience in treatment of over 2.000 cases with amine-oxydase inhibitors. » *Dis. of Nerv. Syst.*, mars 1960, suppl. XIX, 3, 67-70.
96. SCHMITT (H.) and GONNARD (P.). — « Modifications par un inhibiteur de l'amino-oxydase : l'Iproniazide. Des effets de quelques amines sympathicomimétiques sur la membrane nictitante du chat. » *Arch. Intern. Pharmacodynamique*, 1956, 108, 74.
97. SCHWEIZER (W.) und PLANTA (P. von). — « Ueber die Wirkung von Isopropyl isonikotinsäurehydrazid bei 100 Fällen von Angina Pectoris. » *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, septembre 1958, 88, 36, 882-886.

98. SHORE (P.A.). — « Possible mechanism of antidepressant action of Marsilid. » *J. of Cl. and Exp. Psychopathl.*, avril-juin 1958, suppl. I, 56-60.
99. SJOERDSMA (A.), SMITH (T.E.), STEVENSON (T.D.), UNDEFRIEND (S.). — « Metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonine) by M.A.O. » *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 89, n° 1, 36-38.
100. TOWERS (M.K.), WOOD (P.). — « Use of Iproniazid in ischaemic angina pectoris. » *British Medical J.*, novembre 1958, n° 5.104, 1067-1068.
101. UNDEFRIEND (S.), WEISSBACH (H.) and BOGDANSKI (D.F.). — « Biochemical findings relating to the action of serotonin. » (*Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, 1957, 66, 602-608.
102. UNDEFRIEND (S.), WEISSBACH (H.) and BOGDANSKI (D.F.). — « Biochemical studies on serotonin and their physiological implications in hormones brain function and behavior. » *N.Y. Academic Press Inc.*, 1957, 88, 147-160.
103. VIDELA (J.G.), MATHE (R.M.A.). — « El tratamiento de la angina de pecho con la Iproniazida. » *Semana Medica*, février 1959, 114, 262.
104. WELTI (J.J.), WIART (J.P.), GODEAU (P.), FACQUET (J.). — « Traitement de l'angine de poitrine par l'Iproniazide. » *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1959, t. LXXV, n° 7-8, 268-275.
105. ZBINDEN (J.) und MOESCHLIN (S.). — « Ueber die Wirkung von Iproniazid (Marsilid) bei 50 Fällen von Angina Pectoris. » *Cardiologia*, 1959, suppl. vol. 35, 56-62.
106. ZBINDEN (J.) und MOESCHLIN (S.). — « Ueber die Wirkung des Präparates Tersavid (Ro₄ 1.634) bei 24 Fällen von Angina Pectoris. » *Cardiologia*, 1960, suppl. II, vol. 37, 238-246.
107. ZBINDEN (G.), RANDALL (L.O.), MOE (R.A.). — « Clinical and pharmacological considerations on mode of action of mono amine oxydase inhibitors. » *Dis. of the Nerv. Syst.*, mars 1960, vol. XXI, n° 3, suppl., 89-100.
108. ZELLER (E.A.). — *Pharm. Review*, 1959, 11, 387-393.
109. ZELLER (E.A.), BARSKY (J.), FOUTS (J.R.), KIRCHHEIMER (W.F.), VAN ORDEN (L.S.). — « Influence of Isonicotinic Acid Hydrazide (I.N.H.) and 1-Isonicotinyl-2-Isopropyl-Hydrazide (I.I.H.) on bacterial and mammalian enzymes. » *Experientia*, 1952, n° 9, 349.
110. ZELLER (E.A.), BARSKY (J.), BERMAN (E.R.), FOUTS (J.R.). — « Action of Isonicotinic acid hydrazide and related compounds on enzymes involved in the autonomic nervous system. » *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1952, 106, 427-428.
111. ZELLER (E.A.), BARSKY (J.), BERMAN (E.R.). — « Amine oxidases. Inhibition of mono-amine-oxydase by 1-isonicotinyl 2-isopropylhydrazine. » *J. Biol. Chem.*, 1955, 214, 267-274.

112. ZETZEL (L.), KAPLAN (E.). — « Liver damage concurrent with Iproniazid administration. » *New Engl. J. Med.*, 1958, 258, 1209.
113. ZELLER (P.), PLETSCHER (A.), GEY (K.F.), GUTMANN (H.), HEGEDUS (B.) and STRAUB (O.). — « Amino-acid and fatty-acid hydrazides: chemistry and action on mono-amine-oxydase. » *Ann. N.Y. Ac. of Sc.*, septembre 1959, 80, 3, 555-568.

